

# Utjecaj kofeina na hipoglikemiju kod rekreativaca s dijabetesom tip 1

---

Gulin, Mihaela

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

*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:159:877706>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

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



**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**  
**Preddiplomski studij Nutricionizam**

**Mihaela Gulin**

7069/N

**UTJECAJ KOFEINA NA HIPOGLIKEMIJU KOD REKREATIVACA S DIJABETESOM TIP 1**  
**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet:** Prehrana sportaša i vojnika

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Zvonimir Štalić

**Zagreb, 2018.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

**Sveučilište u Zagrebu**

**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

**Preddiplomski sveučilišni studij Nutricionizam**

**Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda**

**Laboratorij za znanost o prehrani**

**Znanstveno područje: Biotehničke znanosti**

**Znanstveno polje: Nutricionizam**

### **UTJECAJ KOFEINA NA HIPOGLIKEMIJU KOD REKREATIVACA S DIJABETESOM TIP 1**

**Mihaela Gulin, 0058206968**

**Sažetak:** Ova dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija ispitala je utjecaj kofeina na hipoglikemiju kod 3 rekreativaca oboljela od dijabetesa tip 1. Ispitanici su unosili 3 mg/kg<sup>TM</sup> kofeina/placeba putem kapsule 30 minuta prije tjelesne aktivnosti te zabilježili vrijednost razine glukoze u krvi neposredno prije, u 20. minuti, neposredno nakon te 30 i 60 minuta nakon tjelesne aktivnosti. Ispitanik 1 prvo bilježi blaži pad razine glukoze u krvi kod unosa kofeina u odnosu na placebo, a zatim strmiji rast. Ispitanik 2 pokazuje slično kretanje razine glukoze u krvi kod placeba i kofeina dok u konačnici krivulja placeba doseže više vrijednosti glukoze u krvi. Kod Ispitanika 3 vrijednosti razine glukoze u krvi se slično kreću kod unosa placeba i kofeina. Unos kofeina nije imao značajan utjecaj na hipoglikemiju ispitanika. Doza se u ovoj studiji (3 mg/kg<sup>TM</sup>) razlikuje od dosadašnjih studija koje su potvrdile ergogeni utjecaj kofeina u kojima je unos bio 5 mg/kg<sup>TM</sup>.

**Ključne riječi:** dijabetes tip 1, hipoglikemija, kofein, tjelesna aktivnost

**Rad sadrži:** 34 stranice, 2 slike, 5 tablica, 73 literaturna navoda, 0 priloga

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Zvonimir Šatalić

**Datum obrane:** 19. rujna 2018.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

**University of Zagreb**  
**Faculty of Food Technology and Biotechnology**  
**University undergraduate study Nutrition**  
**Department of Food Quality Control**  
**Laboratory for Nutrition Science**  
**Scientific area: Biotechnical Sciences**  
**Scientific field: Nutrition**

### **EFFECT OF ACUTE CAFFEINE INGESTION ON HYPOGLYCEMIA IN RECREATIVE DIABETES TYPE 1 PATIENTS**

**Mihaela Gulin, 0058206968**

**Abstract:** This double-blind, placebo-controlled study investigated the effect of caffeine on hypoglycemia in 3 recreational athletes with type 1 diabetes. Caffeine intake was 3 mg / kg of caffeine / placebo by capsule 30 minutes prior to body activity and recorded the blood glucose level immediately before, in 20<sup>th</sup> minute, immediately after, 30 and 60 minutes after physical activity. Subject 1 first recorded a mild blood glucose drop in caffeine intake versus placebo, followed by steep growth. Subject 2 shows a similar movement of blood glucose at placebo and caffeine while ultimately the placebo curve reaches more blood glucose values. In Subjects 3, blood glucose levels are similar to the placebo and caffeine intake. Caffeine intake did not have a significant effect on the hypoglycemia of the subjects. The dose in this study (3 mg / kgTM) differs from previous studies in which the intake was 5 mg / kgTM.

**Keywords:** caffeine, diabetes type 1, hypoglycemia, physical activity

**Thesis contains:** 34 pages, 2 figures, 5 tables, 73 references, 0 supplements

**Original in:** Croatian

**Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** Zvonimir Šatalić, PhD, Associate Professor

**Defence date:** September 19<sup>th</sup>, 2018

## Sadržaj

<b>1. UVOD</b>	1
<b>2. TEORIJSKI DIO</b>	2
2.1. Inzulin i metabolizam ugljikohidrata	2
2.2. Inzulin i metabolizam masti	3
2.3. Inzulin i metabolizam proteina	5
2.5. Normalan odgovor endokrinog sustava na tjelesnu aktivnost	6
2.6. Promjene na metabolizmu tijekom tjelesne aktivnosti kod rekreativaca s dijabetesom tip 1	7
2.6.1. Iskorištenje energije i tjelesna aktivnost kod rekreativaca s dijabetesom tip 1	7
2.6.2. Endokrini sustav i tjelesna aktivnost kod rekreativaca s dijabetesom tip 1	9
2.7. Hipoglikemija	10
2.8. Metabolizam kofeina i njegov utjecaj na organizam	12
2.9. Kofein, tjelesna aktivnost i hipoglikemija	14
<b>3. ISPITANICI I METODE</b>	17
3.1. Ispitanici	17
3.2. Metode	19
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b>	21
4.1. Rezultati	21
4.2. Rasprava	23
<b>5. ZAKLJUČAK</b>	26
<b>6. LITERATURA</b>	27

## 1. UVOD

*Diabetes mellitus* tip 1 je kronična metabolička bolest koja se odnosi na poremećaj regulacije razine glukoze u krvi. Naziva se još i inzulin ovisni dijabetes. Do smanjene proizvodnje inzulina dolazi zbog razaranja  $\beta$  Langerhansovih otočića gušterače iz kojih se izlučuje. Kako bi se regulirala razina glukoze u krvi, potrebno je unositi inzulin. Od ove bolesti osobe najčešće obolijevaju već u ranoj fazi života, tijekom adolescencije ili ranoj odrasloj dobi.

Dugo se smatralo da tjelesna aktivnost i dijabetes tip 1 nisu spojivi. Međutim, danas se smatra da je uloga tjelesne aktivnosti u liječenju dijabetesa značajna jer održava razinu glukoze u krvi. Sam mehanizam kontrole glikemije nije potpuno razjašnjen, ali i unatoč tome pokazalo se da tjelesna aktivnost ima pozitivne učinke na zdravlje osoba s dijabetesom tip 1. Euglikemija odnosno održavanje glikemije kod dijabetesa tip 1 postiže se metodom pokušaja i pogrešaka te je važan individualni pristup (Šatalić i sur., 2016).

Kod dijabetičara opasnost za zdravlje predstavlja hipoglikemija tj. pad razine glukoze u krvi. Ona se može javiti za vrijeme tjelesne aktivnosti i nakon tjelesne aktivnosti. Za liječenje hipoglikemije za vrijeme tjelesne aktivnosti mogu se uzeti dodatni ugljikohidrati ili se može smanjiti dozu inzulina. Također, smatra se da se takva vrsta hipoglikemije može spriječiti unosom kofeina prije tjelesne aktivnosti (Gallen i sur., 2011).

Kofein je stimulans te je utjecaj kofeina na razini organizma značajan, a uključuje gastrointestinalni, dišni, kardiovaskularni, mokraćni te središnji živčani sustav. Smatra se da kod osoba s dijabetesom tip 1 kofein snižava rizik od hipoglikemije i to na način da djeluje na povećanje glukoze u krvi ili sprječava uklanjanje glukoze iz krvi (Zaharieva i sur., 2015). U većini dosadašnjih studija učinkovitom se pokazala doza kofeina od 5 mg/kg<sup>TM</sup> ili više, a u ovom istraživanju ispitat će se doza kofeina od 3 mg/kg<sup>TM</sup> radi simptoma koje ima visok unos.

Cilj ovog rada je objasniti vezu između tjelesne aktivnosti i dijabetesa tip 1 na razini metabolizma te objasniti mogući utjecaj kofeina na odgodu hipoglikemije kod tjelesne aktivnosti osoba koje boluju od dijabetesa tip 1.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. Inzulin i metabolizam ugljikohidrata

Inzulin je hormon kojeg izlučuje gušterača, točnije  $\beta$  stanice Langerhansovih otočića koje su sastavni dio organa gušterače. Njegova je uloga regulacija metabolizma ugljikohidrata, proteina i masti, održavanje razine glukoze u krvi te poticanje diobe stanica i njihovog rasta (Wilcox, 2005).

Inzulin regulira unos glukoze, skladištenja te iskorištavanja glukoze od strane mišićnog tkiva, jetre te masnog tkiva. Mišićno tkivo većinu dana koristi masti kao izvor energije, osim kada inzulin djeluje na njega. U stanju mirovanja mišićno tkivo ima nižu propusnost za glukozu pa između obroka manje količine glukoze dopijevaju do mišićnog tkiva. Međutim, tijekom umjerene tjelesne aktivnosti ili tjelesne aktivnosti visokog intenziteta te nakon obroka do mišića se posredstvom inzulina dopremaju veće količine glukoze. Do prvog slučaja dolazi jer je tijekom tjelesne aktivnosti membrana mišićnih stanica propusnija nego kod mirovanja, a do drugog jer se razina glukoze u krvi povećava što potiče gušteraču na lučenje velike količine inzulina pa je i brzina unosa glukoze u mišićne stanice veća. Unos glukoze u stanicu odvija se pretežito preko transportera GLUT1, GLUT 3 i GLUT 4, a inzulin potiče pretežno unos glukoze preko GLUT 4 transportera na način da povećava translokaciju transportera iz stanice na površinu stanice (Dimitriadis i sur., 2011). Glukoza se u mišićnom tkivu skladišti kao glikogen koji se kasnije može koristiti kao izvor energije. Glikogen služi kao osobito koristan izvor energije prilikom anaerobnih tjelesnih aktivnosti. Osim u mišićnom tkivu, glukoza se skladišti i u jetri. U jetri se skladišti većina glukoze unesene obrokom (Hall, 2006). Kako bi se glukoza skladištila u formi glikogena, inzulin djeluje na neke od enzima koji sudjeluju u metabolizmu ugljikohidrata. Točnije, inaktivira fosforilazu koja sprječava razgradnju glikogena, pojačava aktivnost enzima heksokinaze koja katalizira reakciju fosforilacije glukoze kako bi ju nakon ulaska u stanicu "zarobila" dok se potrebe za glukozom u krvi ne povećaju te pojačava aktivnost glikogen sintaze, enzima koji katalizira povezivanje molekula glukoze u glikogen. Kada se skladište glikogena napuni, iz glukoze se sintetizira laktat. Proces sinteze laktata je način na koji se poboljšava iskorištenje glukoze. Laktat iz mišićnog tkiva ide do jetre gdje se skladišti u obliku glikogena (Dimitriadis i sur., 2011). Jetra može skladištiti ograničenu količinu glikogena pa kada je količina glukoze u jetri puno veća od one koju može pohraniti, ona se posredstvom inzulina pretvara u masne kiseline. Masne kiseline su pohranjene kao

lipoproteinske čestice vrlo niske gustoće (VLDL) prenose se preko krvi do masnog tkiva i tamo se skladište u obliku trigliceriga. S obzirom da su glicerol, aminokiseline i laktat prekursori glukoneogeneze, inzulin kontrolira njihovu prisutnost te inhibira glukoneogenezu. Još jedna zadaća koju obavlja inzulin jest ta da inhibira lučenje glukagona, hormona kojeg izlučuju a stanice gušterače, te tako daje znak jetri da treba sniziti sintezu glukoze (Aronoff i sur.,2004). Između obroka, kada glukoza u krvi padne, pada i koncentracija inzulina u krvi što posljedično aktivira enzim fosforilazu koja katalizira razgradnju glikogena te fosfatazu koja uklanja fosfat s glukoze i omogućuje joj povratak u krv. Kao rezultat djelovanja inzulina, u ovom slučaju, glukoza se izlučuje iz jetre u krv (Hall, 2006).

Kada je riječ o mozgu, inzulin nema toliku moć već djeluje na unos glukoze u puno manjoj mjeri. Mozak prema svojim potrebama kontrolira unos glukoze jer su stanice mozga propusne za nju (Hall, 2006). Ipak, Blasquez i sur. (2014) pokazali su kako inzulin signalizira proliferaciju i diferencijaciju u mozgu te oblikuje strukturu i funkciju neurona i sinapse što utječe na pamćenje i učenje. Nadalje, inzulinska rezistencija može postojati u mozgu, ali zasebno i neovisno o inzulinskoj rezistenciji u ostalim tkivima što ukazuje na to da odgovor na inzulin ima različite posljedice u mozgu u odnosu na periferna tkiva (Bomfim i sur., 2012; Talbot i sur., 2012). U ostalim stanicama, inzulin najčešće djeluje na metabolizam ugljikohidrata jednako kao i kod mišićnog tkiva (Hall, 2006).

## **2.2. Inzulin i metabolizam masti**

Inzulin utječe i na metabolizam masti te njegova važnost dolazi do izražaja dugoročno. Inzulin u jetri smanjuje glikogenolizu i glukoneogenezu, a potiče sintezu i pohranu glikogena te masti (Lewis i sur., 1997). Inzulin utječe na iskorištenje glukoze, pa kada je unos glukoze viši od onoga koji se može iskoristiti, inzulin potiče sintezu masnih kiselina. Glukoza se skladišti u jetri u obliku glikogena te kada njegova koncentracija dosegne 5 do 6 % jetre, usporava se daljnja sinteza glikogena te započinje proizvodnja masti (Hall, 2006). Inzulin snižava razinu slobodnih masnih kiselina u plazmi tako što inhibira lipolizu, a potiče proizvodnju masnih kiselina i triglicerida (Dimitriadis i sur., 2011). Biokemijski put sinteze započinje glikolizom do piruvata, slijedi oksidativna dekarboksilacija piruvata u acetil- CoA te karboksilacija do malonil - CoA koja ukazuje na početak sinteze masnih kiselina. Nakon sinteze, masne kiseline tvore trigliceride koji se nakon



sinteze otpuštaju u krv u obliku lipoproteina. Put lipoproteina završava skladištenjem u masnom tkivu, a enzim lipoprotein lipaza koju aktivira inzulin katalizira reakciju lipolize triglicerida u masne kiseline kako bi one prešle barijeru do masnih stanica (Hall, 2006). Masne stanice izlučuju mnoge citokine koji mogu utjecati na homeostazu energije i osjetljivost tkiva na inzulin (Dyck i sur., 2009). Ponovno, masne kiseline u stanicama tvore trigliceride. Na uskladištene masti inzulin također utječe i to tako da inhibira enzim hormon senzitivnu lipazu koji hidrolizira trigliceride iz masnog tkiva. Inzulin potiče unos glukoze u adipocite kako bi se iz nje sintetizirale masti koje su učinkovitiji oblik za skladištenje energije (Penkov i sur., 2013). Iako kao odgovor na inzulin masno tkivo ima mali udio (oko 10 %) u iskorištenju periferne glukoze (De Fronzo i sur., 1992), aktivno je spremište viška energije što se pokazalo u nizu studija proteklih desetljeća (Frayn, 2002; Coppack i sur., 2001). Na isti način na koji inzulin potiče unos glukoze kroz stanice u mišićno tkivo, potiče i unos u masno tkivo. Masno tkivo je glavno mjesto za skladištenje triglicerida, a povećan unos glukoze posljedično znači i povećanu sintezu triglicerida i masnih kiselina u masnom tkivu što može dovesti do pretilosti (Czech i sur., 2013; Bluher i sur., 2002). Osim što se dio glukoze koristi za sintezu masnih kiselina, koriste se i za sintezu  $\alpha$ - glicerol fosfata i tako osigurava glicerol za sintezu triglicerida. Između obroka, kada je razina inzulina niska, dolazi do razgradnje masti iz skladišta te iskorištavanje masti kao izvora energije. Niska razina inzulina aktivira enzim hormon senzitivnu lipazu pa posljedično tome otpuštaju se masne kiseline i glicerol u krv. Slobodne masne kiseline tada postaju glavni izvor energije svim tkivima u organizmu, osim mozgu. Niska razina inzulina utječe i na sintezu fosfolipida i kolesterola iz masnih kiselina. Visoka koncentracija lipida u krvi dovodi do razvitka ateroskleroze, pogotovo kod osoba koje boluju od dijabetesa. Osim toga, može doći do ketoze i acidoze. Zbog nagomilavanja masnih kiselina u stanicama jetre, aktivira se mehanizam transporta karnitinom u mitohondrij. U mitohondrijima se masne kiseline oksidiraju ( $\beta$  oksidacija) te se sintetizira acetil – CoA. Veći dio acetil-CoA reagira s acetoacetyl-CoA, a kao produkt reakcije dobivaju se aceton ili  $\beta$ -hidroksibutirat. Dobivene produkte nazivamo ketonska tijela. Kada je koncentracija ketonskih tijela u organizmu visoka, on je u stanju acidoze.

### **2.3. Inzulin i metabolizam proteina**

Mehanizam kojim inzulin utječe na sintezu i skladištenje proteina nije toliko dobro razjašnjen. Normalna koncentracija proteina u stanici je slika koju stvara ravnoteža između sinteze i razgradnje proteina. U mišićnom tkivu, inzulin kontrolira ta dva procesa tako što pojačava sintezu, a snižava razgradnju kako bi zadovoljio anabolički proces (Liu i Barrett, 2002). Potiče sintezu proteina u mišićnom, masnom tkivu, jetri te ostalim tkivima dok razgradnju potiče u mišićnom tkivu, a za ostala tkiva se samo pretpostavlja da djeluje (Dimitriadis i sur., 2011). Smatra se da inzulin potiče ribosome na rad poput prekidača te da djeluje na razini transkripcije tako što povećava brojnost RNA molekula. Inzulin povećava razinu unosa aminokiselina u tkiva te snižava razinu sinteze uree (Dimitriadis i sur., 2011). Inhibirajuće djeluje na glukoneogenezu inhibicijom enzima koji provode reakcije ovog biokemijskog puta jer su aminokiseline jedan od preteča glukoze, a organizmu je poželjnije skladištiti ih u obliku proteina (Hall, 2006).

Nedostatak inzulina dovodi do zaustavljanja sinteze proteina, katabolizma proteina te se velike količine aminokiselina oslobađaju u krv. Aminokiseline koje se otpuštaju u krv koriste se u procesu glukoneogeneze ili direktno kao izvor energije. Povećana koncentracija aminokiselina u krvi dovodi do njihovog izlučivanja putem urina (Hall, 2006).

### **2.4. Odgovor organizma na nedostatak inzulina kod dijabetesa tip 1**

Uzrokom razaranja  $\beta$  - stanica smatraju se autoimuni poremećaj i virusne infekcije, ali vrlo često se govori i o tome kako niti jedan od navedenih uzroka zapravo ne utječe na razaranje  $\beta$ -stanica. Dijabetes tip 1 razvija se vrlo brzo, a očituje se u povišenoj razini glukoze u krvi i povećanom korištenju masti kao izvor energije te razgradnji tjelesnih proteina. Nedostatak inzulina dovodi do nemogućnosti iskorištenja glukoze te posljedično do visoke razine glukoze u krvi (Fanelli i sur., 1994). Nadalje, kod povišene razine glukoze u krvi dolazi do gubitka glukoze putem urina i dehidracije. Do dehidracije dolazi djelomično zbog otežanog prolaska glukoze kroz membranu pa dolazi do povišenja osmotskog tlaka u izvanstaničnom prostoru što uzrokuje prelazak vode osmozom van stanice. Previsoka koncentracija glukoze uzrokuje poliuriju, tj. smanjenje tubularne reapsorpcije fluida zbog osmotskog efekta koji se javlja, a zbog toga dolazi do gubitka velike

količine vode putem urina, odnosno dehidracije. Zatim, dolazi do ozljede tkiva, tj. strukturnih promjena i neuobičajene funkcije tkiva uslijed dugotrajne slabe kontrole nad razinom glukoze u krvi i nedovoljne opskrbe tkiva glukozom. Takva slika, ukoliko je dugotrajna, dovodi do obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti te neuroloških smetnji. Značajne stavke kod promjene na metabolizmu kod dijabetesa tip 1 su povišeno iskorištavanje masti kao izvor energije te acidoza. Iskorištavanje masti dovodi do povišenog oslobađanja ketona u krv. Posljedično, dolazi do razvitka metaboličke ketoacidoze koja je povezana i s dehidracijom. Sve navedeno vodi do kome koja najčešće završava smrću. Do smrti kroz nekoliko tjedana može doći i kod nekontrolirane razgradnje tjelesnih proteina. Ova pojava javlja se uslijed iskorištavanja proteina kao izvor energije pa ukoliko je dijabetes neliječen, dolazi do smanjenja mišićne mase. Sve navedeno upućuje da je stanje organizma kod osoba s dijabetesom složeno te prehrani takvih osoba treba pristupiti ozbiljno i pažljivo (Gallen, 2012).

## **2.5. Normalan odgovor endokrinog sustava na tjelesnu aktivnost**

Tijekom tjelesne aktivnosti povećane su potrebe za energijom. Izvor energije tijekom tjelesne aktivnosti su ugljikohidrati, masti i proteini, a kako bi se na pravilan način iskoristili, organizam pokreće složeni neuroendokrini odgovor na početku tjelesne aktivnosti. Neuroendokrini odgovor ovisi o duljini trajanja i intenzitetu tjelesne aktivnosti. Glavni izvor energije su ugljikohidrati čije bi iskorištenje trebalo biti u ravnoteži s količinom pohranjene glukoze. Ukoliko jetra ne sadrži dovoljno pohranjene glukoze u obliku glikogena za iskorištenje, za izvedbu će biti kritičan unos ugljikohidrata. Tijekom produljene tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta homeostaza glukoze regulirana je smanjenim izlučivanjem inzulina te povećanim izlučivanjem glukagona. Zajedno, inzulin i glukagon potiču sintezu glukoze u jetri koja se pojavljuje kroz povećanu glikogenolizu i glukoneogenezu. Veći naglasak stavljen je na glukoneogenezu kada se radi o tjelesnoj aktivnosti duljeg vremenskog trajanja. Ukoliko se razina sinteze glukoze u jetri smanji u odnosu na povećan unos glukoze u radni mišić, može doći do stanja hipoglikemije, posebno tijekom dugotrajne tjelesne aktivnosti (> 3 h) . Takvo stanje karakteristično je za osobe oboljele od dijabetesa, ali može se javiti i kod zdravih osoba (Levine i sur., 1924.).

Proces glukoneogeneze nije dovoljan kako bi omogućio dovoljne količine glukoze radnom mišiću uslijed potrošenih zaliha glukoze u jetri tijekom dugotrajnih tjelesnih aktivnosti. Kako bi se smanjio

pritisak na endogenu proizvodnju glukoze, a povećala razina masti oksidaciji doprinosi smanjenje razine inzulina, povećanje razine hormona rasta i drugi. Međutim, čak i u slučajevima kada je iskorištenje masti kao izvora energije maksimalno, opskrba ugljikohidratima je bitna kako ne bi došlo do stanja hipoglikemije. Kod zdravih pojedinaca, tijekom dugotrajnih aktivnosti ili gladovanja, postoje kontra-regulatorni mehanizmi u kontroli hipoglikemije. Na primjer, blago sniženje glikemije od normalnih vrijednosti snižavaju izlučivanje inzulina te aktiviraju kontra-regulatorne hormone kao što su glukagon, kateholamin, kortizol te hormon rasta (Cryer, 1997). Sudjeluju hormoni čija je uloga da povećavaju proizvodnju glukoze u jetri, a smanjuju korištenje periferne glukoze.

Složen neuroendokrini odgovor potiče i aerobna tjelesna aktivnost visokog intenziteta. Kod intenzivne tjelesne aktivnosti, jedini izvor energije je glukoza koja se doprema iz jetre i mišića. Povišenje razine kateholamina, hormona koji se izlučuju iz nadbubrežne žlijezde kao odgovor na stres, uvelike regulira proizvodnju i iskorištenje glukoze. Hiperglikemiju, stanje povišene razine glukoze u krvi koja se kod zdravih pojedinaca javlja nakon intenzivne tjelesne aktivnosti, regulira izlučivanje inzulina tjelesnom aktivnosti nakon intenzivne tjelesne aktivnosti. Takva složena regulacija javlja se kod zdravih pojedinaca te se kod pojedinaca s dijabetesom tip 1 razlikuje (Gallen, 2012).

## **2.6. Promjene na metabolizmu tijekom tjelesne aktivnosti kod rekreativaca s dijabetesom tip 1**

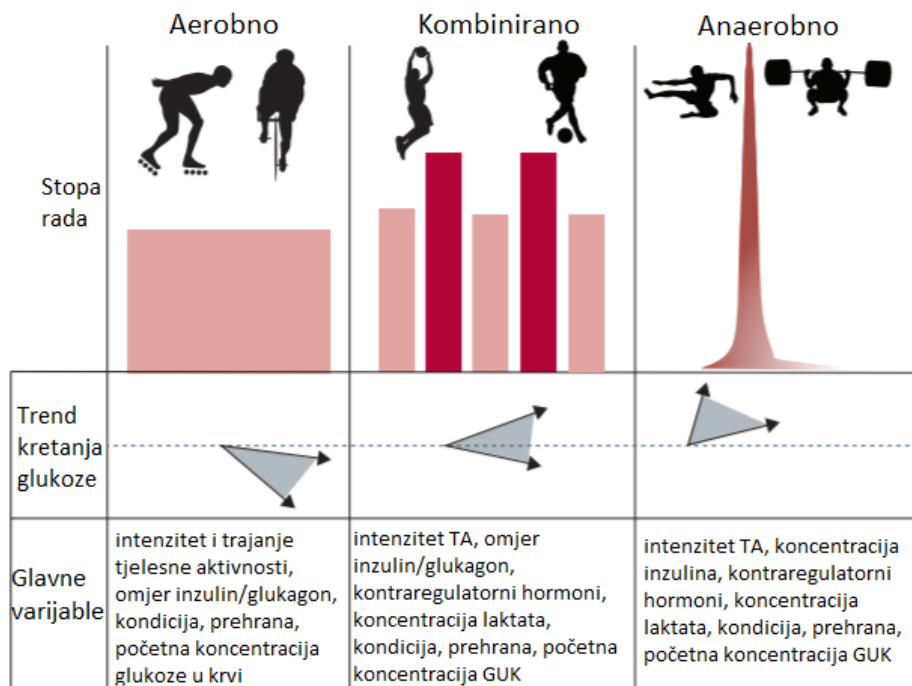
### **2.6.1. Iskorištenje energije i tjelesna aktivnost kod rekreativaca s dijabetesom tip 1**

Kod zdrave osobe, tjelesna aktivnost potiče sintezu glukoze u jetri, snižava količinu periferne glukoze i lipolizu tako što inhibira izlučivanje inzulina. Upravo suprotno, kod osoba koje boluju od dijabetesa tip 1 uneseni inzulin inhibira sintezu glukoze u krvi što povećava rizik od hipoglikemije (Ertl i Davis, 2004). Tijekom tjelesne aktivnosti, kod osoba koje boluju od dijabetesa tip 1, uočene su razne promjene vezane uz iskorištenje energije. Tjelesna aktivnost umjerenog intenziteta kod pacijenata bez aplikacije inzulina u odnosu na kontrolnu skupinu rezultira nižom stopom oksidacije ugljikohidrata odnosno izvor energije je pretežno oksidacija masti. Pregledna studija ispitala je

akutni utjecaj tjelesne aktivnosti na regulatorni sustav glukoze te utvrdila kako kod tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta dolazi do naglog porasta glukoze u krvi (Garcia-Garcia i sur., 2015). Kada se inzulin aplicira, oksidacija masti i ugljikohidrata poprilično je slična kao i u zdravih osoba. Dakle, ukoliko je unos inzulina dovoljan, uglavnom je oksidacija hranom unesenih ugljikohidrata kod osoba s dijabetesom tip 1 jednaka kao u zdravih osoba. Međutim, tijekom produljene tjelesne aktivnosti može doći do povećanja stope iskoristivosti mišićnog glikogena i smanjenja stope oksidacije masti (Chokkalingam i sur., 2007). Povećanje stope iskoristivosti mišićnog glikogena nije poželjno jer iskorištavanjem endogenog izvora glukoze dolazi do ranije pojave umora te pojave hipoglikemije. Jedna studija pokazala je da unos ugljikohidrata niskog glikemijskog indeksa i smanjene doze inzulina 30 minuta prije tjelesne aktivnosti doprinose kontroli razine glukoze u krvi (West i sur., 2011). Kako bi se spriječila hipoglikemija tijekom tjelesne aktivnosti, poželjno je da unos ugljikohidrata bude usklađen s unosom inzulina (Franceseato i sur., 2004). Prikladan unos za sprječavanje hipoglikemije može se procijeniti putem dišnog sustava tj. izmjene plinova odnosno brzine otkucaja srca (Franceseato i sur., 2011).

## 2.6.2. Endokrini sustav i tjelesna aktivnost kod rekreativaca s dijabetesom tip 1

Ovisno o pojedincu, razina glukoze u krvi kod osoba oboljelih od dijabetesa tip 1 varira te ovisi o vrsti i intenzitetu tjelesne aktivnosti. Također, ovisi i o nekoliko faktora kao što su trajanje tjelesne aktivnosti, razina cirkulirajućeg inzulina tijekom i nakon tjelesne aktivnosti. Unatoč tomu, jedna od uvažanih podjela je na aerobnu i anaerobnu aktivnost.



Slika 1. Odgovor razine glukoze u krvi kod različitih vrsta tjelesnih aktivnosti kod osobe s dijabetesom tip 1 (Riddell i sur., 2017)

Na slici 1. kod trenda kretanja glukoze valja naglasiti da je raznovrstan ovisno o tjelesnoj aktivnosti koja se izvodi. Uobičajeno, kod aerobne aktivnosti razina glukoze u krvi pada dok je kombinirana aktivnost povezana sa održavanjem i stabiliziranjem razine glukoze u krvi. Kod anaerobne tjelesne aktivnosti dolazi do povišenja razine glukoze u krvi. Međutim, odgovor na tjelesnu aktivnost je individualna i ovisi o mnogim faktorima koji uključuju faktore navedene u tablici pod 'Glavne varijable' na slici 1.

Svaku aktivnost koja uključuje veliku grupu mišića kod niske razine mišićnih kontrakcija nazivamo aerobnom tjelesnom aktivnosti. Neke od takvih aktivnosti su trčanje, biciklizam, plivanje itd. Za ovakvu vrstu aktivnosti karakteristično je da potiče smanjenje razine glukoze u krvi tijekom i

nakon aktivnosti. Upravo zbog toga, potrebne su intervencije inzulinom kako bi se spriječilo stanje hipoglikemije (Gallen, 2012). Umjerenom tjelesnom aktivnosti nazivamo aerobnu aktivnost između 40 % i 59 %  $VO_2$  max (Warburton i sur., 2006). Doziranje inzulina ponekad može biti pravi izazov za oboljelog, a pogotovo ukoliko se bavi tjelesnom aktivnosti. Dozu je potrebno injektirati do 90 minuta prije tjelesne aktivnosti i prilagoditi unos hrane dozi inzulina u ovisnosti o intenzitetu i vrsti aktivnosti (Yardley i sur., 2014). Drugi način kako regulirati je unos ugljikohidrata tijekom i nakon aktivnosti kako bi se razina glukoze u krvi održala (Ryninks i sur., 2015). Helgerud i sur. (2007) su pokazali kako aerobna aktivnost visokog intenziteta ima veći utjecaj na kapacitet oksidacije kada ju uspoređujemo s umjerenom aktivnosti. Anaerobnom aktivnosti naziva se tjelesna aktivnost visokog intenziteta i kraćeg vremenskog trajanja. Tijekom anaerobne aktivnosti mišićne kontrakcije su osigurane energijom u obliku ATP-a koju opskrbljuju fosfageni sustav i anaerobna glikoliza. Neke od takvih aktivnosti su nogomet, košarka, brdski biciklizam itd. Osim glukoze, anaerobnim metabolizmom nastaje i laktat čija se razina naglo povećava. Takvo povišenje razine laktata te kateholamina smanjuje unos glukoze iz plazme i slobodnih masnih kiselina u mišiće (Lee i sur., 1997). U isto vrijeme, povećava sintezu jetrene glukoze što može dovesti do pojave hiperglikemije kod osoba s dijabetesom tip 1 (Purdon i sur., 1993). Visoko intenzivne, kratkotrajne anaerobne aktivnosti znatno povisuju razinu glukoze u krvi za razliku od aerobnih aktivnosti (Mitchell i sur., 1988).

## **2.7. Hipoglikemija**

Organizam osoba s dijabetesom tip 1 tijekom aerobne tjelesne aktivnosti nije u mogućnosti sniziti razinu lučenja inzulina pa su isti pod visokim rizikom od stanja hipoglikemije (Gallen, 2012). Epizode hipoglikemije se kod oboljelih javljaju čak u prosjeku 2 puta tjedno (Strachan, 1999). Međutim, iako se da kontrolirati, mnogo djece i adolescenata nisu svjesni opasnosti hipoglikemije. Hipoglikemija koja se javlja kod ovih dobnih skupina može izazvati anksioznost i emocionalni stres oboljelima i njihovim obiteljima te može izazvati neuroglikopeniju (Trang i sur., 2009). Na samom početku tjelesne aktivnosti normalno je da se razina inzulina snizi te na taj način potakne jetru na povišeno izlučivanje glukagona. Kod osoba s dijabetesom tip 1 najčešće se tjelesna aktivnost provodi odmah nakon injekcije inzulina ili do 4 sata od injekcije inzulina pa njegova razina ne pada znatno. Međutim, ubrzana apsorpcija inzulina, nakon injektiranja ili čak ukoliko nije

injektirana prije tjelesne aktivnosti, može završiti hipoglikemijom. Hipoglikemija će se javiti uslijed povišenih koncentracija inzulina. Doprinos pojavi hipoglikemije daje hiperinzulinemija koja ograničava utjecaj glukagona na proizvodnju glukoze u jetri te potiče unos inzulina snižavanjem glukoze u krvi. Također, može doći do nesposobnosti odgovora glukagona na razvoj hipoglikemije ili oslabljenog poticaja proizvodnje glukoze u krvi što se javlja kao podražaj na izlučivanje glukagona. Nadalje, kod osoba s dijabetesom tip 1 može doći i do oštećenja adrenergičnih odgovora na vježbanje za vrijeme hipoglikemije. Osim navedenih, faktori poput smanjene količine pohranjene glukoze u obliku glikogena kada se radi o dijabetesu koji nije kontroliran te smanjene razine procesa glukoneogeneze, mogu izazvati pojavu hipoglikemije prilikom aerobnih tjelesnih aktivnosti (Gallen, 2012). Jedna studija je ispitala utjecaj hipoglikemije na metabolizam glukoze u mozgu kod osoba koje dug period imaju dobro kontroliran dijabetes tip 1, a rezultati su pokazali kako je adaptacija na hipoglikemiju oboljelih veća nego kod zdravih pojedinaca. Iako, kod učestale hipoglikemije će doći do poremećaja metabolizma glukoze u mozgu (van de Ven i sur., 2013). S druge strane, neke studije tvrde da ne postoji razlika između metabolizma glukoze u mozgu kod oboljelih i zdravih pojedinaca. Međutim, takva studija je pratila pretežno hiperglikemiju, a ne hipoglikemiju pa se ta dva stanja ne mogu poistovjetiti (Henry i sur., 2010).

Studije su pokazale kako može doći do začaranog kruga ponavljanja hipoglikemije povezane s tjelesnom aktivnosti ukoliko je ona već prisutna prije tjelesne aktivnosti više puta te ukoliko je jako izražena. Hipoglikemija prije tjelesne aktivnosti već unaprijed djeluje na smanjeno izlučivanje kontraregulatornih hormona i tako povećava rizik od hipoglikemije za vrijeme i nakon tjelesne aktivnosti (Basu i sur., 2014). Kod osoba s dijabetesom tip 1 nije rijetka niti pojava hipoglikemije kasnije nakon tjelesne aktivnosti (MacDonald, 1987). Hipoglikemija se najčešće javlja noću pa osoba ne osjeti simptome što je vrlo rizično jer ona traje od nekoliko minuta pa do nekoliko sati. Način na koji se može smanjiti rizik od noćne hipoglikemije je uzimanje ugljikohidratnog obroka tj. obroka s nižim glikemijskim indeksom kako bi se glukoze postepeno otpuštala u krv. Međutim, ukoliko osoba provodi 45 minuta tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta, vjerojatnost je 30-40 % da će se hipoglikemija javiti u večernjim satima istoga dana (Taplin i sur., 2010; Iscoe i sur., 2008).

Mnoge metode koje djeluju u odgodi hipoglikemije primjenjive su samo na pojedinačne slučajeve. Dakle, ne vrijedi svaka metoda kod svake osobe oboljele od dijabetesa tip 1. Način na koji se može odrediti odgovara li metoda osobi ili ne je metoda pokušaja i pogrešaka. Također, podršku nude i mnoge internetske stranice i udruge koje potiču i daju pomoć tjelesno aktivnim oboljelim



osobama u procesu određivanja genetičkih komponenti u svrhu razvijanja strategije protiv hipoglikemije. Kako bi se zaštitili od pojave hipoglikemije tijekom tjelesne aktivnosti, osobe s dijabetesom tip 1 koriste sljedeće metode: praćenje glukoze u krvi prije i nakon tjelesne aktivnosti, unos ugljikohidrata, redukcija brzodjelujućeg inzulina te znanje o vrsti i intenzitetu tjelesne aktivnosti (Gallen, 2012).

U posljednje vrijeme često spominjana metoda sprječavanja hipoglikemije kod osoba s dijabetesom tip 1 je 10 sekundi sprinta visokog intenziteta neposredno prije tjelesne aktivnosti te unos kofeina prije tjelesne aktivnosti. Studija Bussau i sur. (2006) navodi kako je moguće da sprint, kao aktivnost visokog intenziteta, djeluje suprotno smanjenju razine glukoze u krvi koje se javlja tijekom tjelesne aktivnosti kroz povećanje razine laktata, kortizola, hormona rasta te kateholamina. O metodi primjene kofeina kod sprječavanja hipoglikemije biti će riječi u sljedećem odlomku. Nadalje, spominje se i intervalni trening visokog intenziteta koji može biti čak i učinkovitiji od aerobne tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta kod postizanja euglikemije i oporavka (Iscoe i sur., 2011). Valja napomenuti kako su za navedene metode potrebna daljnja istraživanja kako bi mogli sigurnije zaključivati kakvo je njihovo djelovanje na hipoglikemiju kod osoba s dijabetesom tip 1.

## **2.8. Metabolizam kofeina i njegov utjecaj na organizam**

Već je mnogo stoljeća poznato da kofein ima stimulirajuće djelovanje na živčani sustav, a danas je jedno od najčešće konzumiranih psihostimulansa. Kofein se najčešće konzumira kroz kavu, ali sastojak je i mnogih drugih proizvoda kao što su čokolada, čaj, kakao, gazirana pića te energetska pića (Cappelletti i sur., 2015).

Kofeinu nakon unosa treba oko 45 minuta kako bi se potpuno apsorbirao, a svi izvori kofeina apsorbiraju se jednakom brzinom. Kod novorođenčadi, metabolizam kofeina je sporiji zbog manje aktivnosti citokroma P450 koji metabolizira kofein. Također, dulje zadržavanje kofeina uočeno je kod pušača te konzumacije alkohola ili nekih lijekova, a kraće kod trudnica gdje se može zadržati i do 15 sati u organizmu (Šatalić i sur., 2016). Kofein se skoro potpuno metabolizira u jetri, a s oko 3 % i manje se izlučuje nepromijenjeno putem urina. Može se reći kako je glavni put metabolizma kofeina (70-80 %) kod ljudi preko N-3-demetilacije posredstvom enzima CYP1A2 u spoj paraksantin. Oko 7-8 % kofeina metabolizira se procesom 1-N-demetilacije u teobromin

posredstvom enzima CYP1A2 i CYP2E1 te isto toliko kofeina metabolizira se u teofilin reakcijom 7-N-demetilacije (CYP1A2, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9) (Thorn i sur., 2013)

Kofein ima utjecaj na središnji živčani sustav preko 3 mehanizma, a to su unutarstanična mobilizacija kalcija, antagonizam adenozin receptora te inhibicija fosfodiesteraza (Nehlig i sur., 1992). Utjecaj kofeina na mobilizaciju kalcija je prvi put uočen na skeletnom mišiću. Naime, kod koncentracije kofeina od 1-2 mM smanjuje se prag osjetljivosti te se produžuje period aktivne kontrakcije mišića (Bianchi, 1961 ; Bianchi, 1968). Mnoge studije proučavale su djelovanje kofeina na neurotransmitere (kateholamini, serotonin, acetilkolin, aminokiseline). Uloga adenzina u organizmu je inhibicija lučenja neurotransmitera, a upravo kofein djeluje antagonistički. Velika je uloga kofeina i na ponašanje, učenje, pamćenje, koordinaciju, san te anksioznost (Nehlig i sur., 1992). Kod unosa visokih količina kofeina, dokazano je da dolazi do psihotropnih efekata koji onda uzrokuju nervozu (Sawyer i sur., 1982). S obzirom na mnoge epidemiološke studije, smatra se da kofein pozitivno djeluje na rizik od neuroloških bolesti te sudjeluje u prevenciji motoričkih simptoma i gubitku neurona kod Parkinsonove bolesti (Cappelletti i sur., 2015) te mnogih drugih neuroloških bolesti. Učinak kofeina i tijekom tjelesne aktivnosti je zanimljiv jer smanjuje umor te poboljšava izvedbu (Bunsawat i sur., 2015). Kofein uzet neposredno prije tjelesne aktivnosti može imati bolne posljedice jer kofein može usporiti mehanizme koji se normalno dešavaju u tijelu, na primjer protok krvi. To je posljedica djelovanja na adenozin zbog čega je funkcija arterija smanjena te je posljedično smanjen protok krvi (Higgins i Babu, 2013). Stoga, unos kofeina neposredno prije tjelesne aktivnosti nije preporučljiv već to treba obaviti 30-60 minuta prije tjelesne aktivnosti (Štalić i sur.,2016). Johnston i sur. (2003) navode kako kofein utječe na klorovodičnu kiselinu u želucu te sugerira kako klorovodična kiselina ima inhibira transport glukoze. Nadalje, kofein povećava razinu adrenalina u plazmi te se frekvencija srca povećava. Posljedično, može se razviti tolerancija na kofein. Studija na blizancima ističe utjecaj kofeina na mokraćni sustav pojačanom diurezom i kontraktilnosti glatkih mišića organa donjeg mokraćnog sustava (Tettamanti i sur.,2011). Dakako, na još načina kofein utječe na organizam, neki od njih su istraženi dok neke još treba istražiti i potvrditi.

## 2.9. Kofein, tjelesna aktivnost i hipoglikemija

Prema Međunarodnom olimpijskom odboru, do 2004. godine kofein je bio na listi zabranjenih sredstava u sportu. Maksimalna tolerirana vrijednost kofeina u urinu bila je 12 µg/l što je ekvivalent 5-6 kava (Cappelletti i sur., 2015).

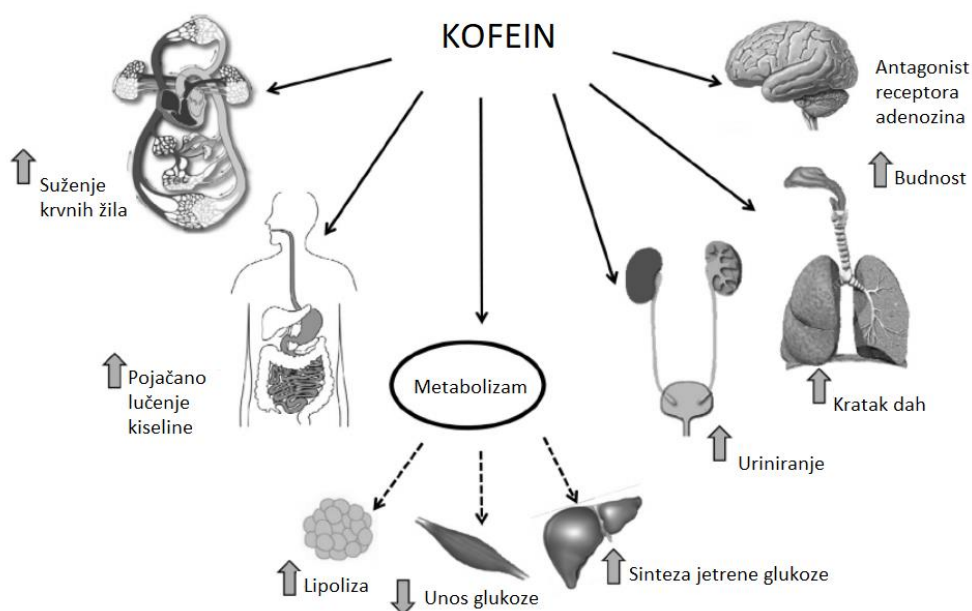
Poznato je da visoke doze kofeina (> 5 mg/ kg TM) imaju ergogeni učinak na sportsku izvedbu, i kod treninga izdržljivosti i snage, ali se ovako visoke doze ne preporučuju. Kofein treba unijeti 1 sat prije tjelesne aktivnosti kako bi se metabolizirao te kako bi njegov učinak došao do izražaja tijekom izvedbe. Također, smatra se da i niske doze kofeina (< 3 mg/ kg TM) djeluju ergogeno na sportsku izvedbu i pojačavaju budnost, posebice kasnije tijekom aktivnosti. Takav ergogeni učinak pripisuje se djelovanju kofeina na središnji živčani sustav (Spriet, 2014). Jedna studija pokazala je kako je uz umjerene doze od 2 do 3 mg/kgTM moguće postići maksimalne učinke kofeina kod pojedinaca te kako kofein ipak nije preporučljiv kod mladih sportaša, posebice rekreativaca (Burke, 2008).

U sportovima izdržljivosti kofein se koristi mnogo češće nego u sportovima snage te na tu temu ima mnogo više istraživanja. Mnoge su teze o tome na koji način kofein utječe na poboljšanje izvedbe u sportu izdržljivosti, a smatra se da je zaslužno djelovanje na mobilizaciju unutarstaničnog kalcija i slobodnih masnih kiselina. Najvažnijim faktorom smatra se antagonističko djelovanje na adenozin receptor. Iako postoji mnogo istraživanja o kofeinu, potrebno ih je još, jer su dosadašnje nedovoljno precizne ili zastarjele. Prilikom istraživanja koristili su se različiti izvori kofeina kod kojih nije poznata točna količina kofeina niti moguća interakcija s drugim spojevima iz proizvoda kao što je taurin u energetsom piću (Southward i sur., 2018).

Studije pokazuju da, iako u manjoj mjeri, kofein ima ergogeni učinak i kod sportova snage. Prema Grgic i sur. (2018), kofein ima učinka kod raznih sportova snage, a najviše je izražen kod sportova u kojima je skakanje dominantna aktivnost. Također, pokazalo se da su izraženiji kod aktivnosti u kojima se više koriste mišići gornjih udova, ali tu tezu treba još dodatno istražiti.

Utjecaj kofeina na izvedbu dobro je razrađena tema u znanstvenim istraživanjima. Međutim, potrebno je još studija o djelovanju kofeina kod sportova snage u kojima treba što preciznije odrediti optimalnu dozu i oblik kofeina koji će se primijeniti. Unatoč tome, uvijek će postojati individualne razlike u djelovanju kofeina.

Tjelesna aktivnost donosi mnoge koristi oboljelima od dijabetesa tip 1, a to su veća snaga, kardiorespiratorna kondicija, poboljšana kontrola glikemije i profil lipida, smanjena inzulinska rezistencija, održavanje krvnog tlaka i tjelesne mase (Sigal i sur., 2018). Kako bi poboljšali kvalitetu svoga života, preporuka oboljelima je da uključe i anaerobnu i aerobnu vrstu tjelesne aktivnosti kao dio svoga režima (Sigal i sur., 2013). Poznato je da tijekom tjelesne aktivnosti dolazi do većeg iskorištenja glukoze, a u isto vrijeme opskrba energijom kod nekih pacijenata vrlo je slaba s obzirom na terapiju inzulinom. Posljedično dolazi do stanja hipoglikemije tijekom ili nakon tjelesne aktivnosti što može dovesti do raznih komplikacija i na poslijetku čak do smrti (MacDonald 1987; Chipkin i sur. 2001; Ertl i Davis 2004; Tansey i sur 2006). Postoje mnoge metoda sprječavanja pojave hipoglikemije, a kofein je jedna od istraživanijih.



Slika 2. Utjecaj kofeina na organizam osoba s dijabetesom tip 1 (Zaharieva i Riddell, 2013)

Smatra se da kofein može djelovati na metabolizam glukoze tako što smanjuje iskorištenje unutarstanične energije, ali neovisno o inzulinu (Egawa i sur., 2009). Kofein uzrokuje povećanje lipolize u adipoznom tkivu i proizvodnju glikogena u jetri, a u isto vrijeme i smanjuje unos glukoze u mišićno tkivo. Djelovanje kofeina na način da sprječava iskorištenje glukoze ili da potiče sintezu glukoze može uvelike koristiti u sprječavanju hipoglikemije (Zaharieva i sur., 2015). Tjelesna aktivnost i kofein uzrokuju povišenje razine kateholamina koji se pojačavaju aktivnost centralnog nervnog sustava (Richardson i sur., 2004). Prema ovoj studiji, treba još ispitati smanjuje li unos kofeina percepciju napora (RPE) te boli tijekom tjelesne aktivnosti visokog intenziteta (Astorino i

sur., 2012). S druge strane, umjeren do visok unos kofeina (4 – 10 mg/kg) smanjuje percepciju napora (RPE) kada je kofein uzet 30-90 minuta prije tjelesne aktivnosti (Doherty i Smith, 2005). Nadalje, unos kofeina može spriječiti i noćnu hipoglikemiju koja se javlja, posebice nakon tjelesne aktivnosti (Richardson i sur., 2005). Studija Watson i sur. (2000), daje tezu kako umjeren unos kofeina (200 mg) pojačava simptome upozorenja na hipoglikemiju kod osoba u mirovanju, ali ne kontrolira glikemiju. Dokaz za ovu tvrdnju pronalaze u mehanizmu koji opisuje odvajanje cerebralnog krvnog protoka s antagonistom adenozin receptora (Watson i sur., 2000). Znanstvenici su utvrdili da doza od 5 mg/ kgTM korištena u studiji uspješno reducira mogućnost pojave hipoglikemije tijekom tjelesne aktivnosti kod osoba s dijabetesom tip 1 (Gallen i sur., 2010).

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ispitanici

Kriteriji za sudjelovanje u istraživanju bili su da ispitanik ima dijabetes tip 1 te da se rekreativno bavi tjelesnom aktivnosti. Od ukupno kontaktiranih 10 ispitanika, na protokol istraživanja je pristalo troje ispitanika. Svaki ispitanik redovito i pomno inzulinom regulira razinu glukoze u krvi. Također, ispitanici su potpisali pristanak za sudjelovanje u ovom istraživanju. Osim razine glukoze u krvi, ispitanici su bilježili i percepciju umora prema Borg-ovoj ljestvici subjektivnog osjećaja opterećenja (RPE). Podatke o tjelesnoj masi, tjelesnoj visini, vrsti inzulina, tjelesnoj aktivnosti, te dobi dijagnoze dijabetesa tip 1 naveli su ispitanici.

Tablica 1. Ispitanici (n=3)

	ISPITANIK 1- SARA	ISPITANIK 2- SVEN	ISPITANIK 3- JOSIP
<b>Spol</b>	Ž	M	M
<b>Tjelesna masa (kg)</b>	58	77	96
<b>Tjelesna visina (cm)</b>	163	176	193
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	21,8	24,9	25,8
<b>Dob (godine)</b>	23	23	24
<b>Dob dijagnoze dijabetesa tip 1 (godine)</b>	13.	14.	9.
<b>Vrsta inzulina</b>	Novorapid, Lantus	Novorapid, Lantus	Humalog
<b>Vrsta tjelesne aktivnosti; trajanje tjelesne aktivnosti</b>	trčanje; 1 dan/ tjedan	biciklizam, trčanje, vježbe s utezima; 3-4 dana/tjedno	hrvanje; 6 dana/tjedan

Ispitanici su, prema postavkama istraživanja, uzimali kofein putem kapsule 30 minuta prije tjelesne aktivnosti te zatim obavljali tjelesnu aktivnost umjerenog intenziteta. Također, ispitanici

nisu mijenjali svoje prehrambene navike, frekvenciju tjelesnih aktivnosti niti unos kofeina tijekom istraživanja.

Ispitanik 1 tvrdi da redovito konzumira kofein u obliku kave, Ispitanik 2 da konzumira kofein rijetko (u obliku zelenog čaja ili kapsula) te Ispitanik 3 da uopće ne konzumira kofein.

### 3.2. Metode

Ovo istraživanje je dvostruko – slijepo, placebo kontrolirano istraživanje izrađeno po uzoru na istraživanje Zaharieva i sur. (2016). Cilj istraživanja je bio provjeriti utječe li unos kofeina na hipoglikemiju kod rekreativaca s dijabetesom tip 1. Prema istraživanju Zaharieva i sur. (2016), upotreba kofeina je jedna od učinkovitih strategija koja sprječava hipoglikemiju kod osoba s dijabetesom tip 1 tijekom tjelesne aktivnosti. Istraživanje je trajalo dva tjedna, tj. provedena su dva mjerenja. Niti ispitivač niti ispitanici nisu znali koji tjedan će ispitanici uzeti kofein, a koji placebo. Prvi tjedan ispitanici su unosili kapsule kofeina, a drugi tjedan kapsule placeba. Ispitanici su, prema protokolu, 30 minuta prije tjelesne aktivnosti (trčanje umjerenog intenziteta) unijeli kapsulu s točno određenom količinom kofeina ili placeba, a ta je bila 3 mg/ kg<sup>TM</sup>. Prazne kapsule su punjene kofeinom u prahu, dobivenim prethodnim usitnjavanjem tableta kofeina (200 mg/ tableta) proizvođača Konsar Future Nutrition Inc. Kao placebo korišteno je glatko pšenično brašno proizvođača Granolio d.d.. Doza koju je unosio Ispitanik 1 bila je 174 mg, Ispitanik 2 je unosio 231 mg te Ispitanik 3 288 mg kofeina odnosno placeba. Doze koje su unosili izmjerene su na analitičkoj vagi u laboratoriju. Tjelesna aktivnost umjerenog intenziteta trajala je 45 minuta, a ispitanici su za to vrijeme 5 puta mjerili razinu glukoze u krvi. Mjerenje glukoze provodili su neposredno prije tjelesne aktivnosti, u dvadesetoj minuti, neposredno nakon te 30 i 60 minuta nakon tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta. Glukoza u krvi Ispitanika 1 mjerena je glukometrom Bayer Contour Next One, Ispitanika 2 Bayer Contour Next USB te Ispitanika 3 Bayer Contour Next. Osim razine glukoze u krvi, ispitanici su bilježili i percepciju napora pomoću Borgove RPE ljestvice subjektivnog osjećaja opterećenja (Tablica 2.).



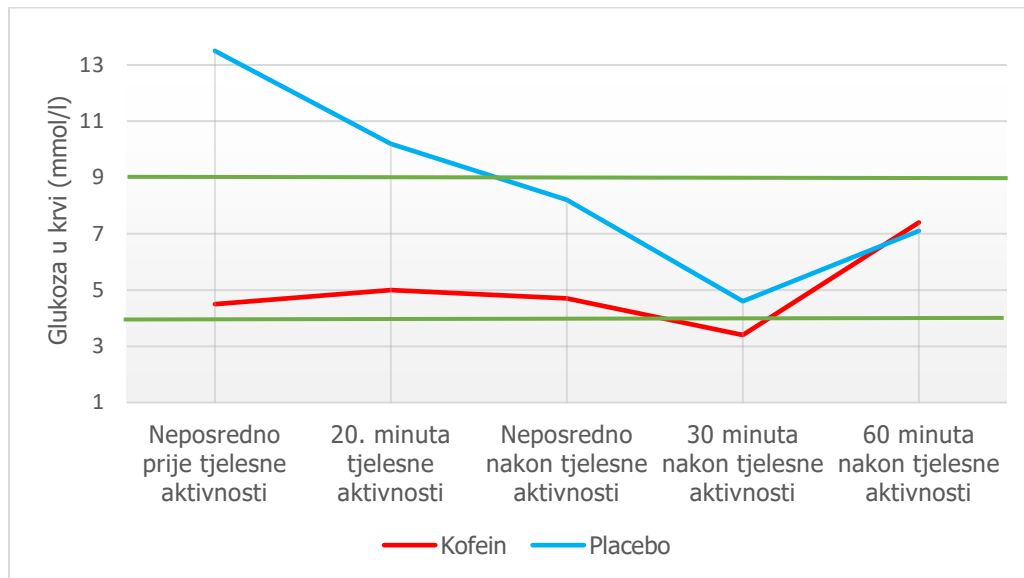
Tablica 2. Borgova ljestvica subjektivnog osjećaja opterećenja (RPE), (Borg, 1982)

Vrijednost	Razina napora
6	Bez napora
7	
7.5	Ekstremno lagano
8	
9	Vrlo lagano
10	
11	Lagano
12	
13	Donekle teško
14	
15	Teško
16	
17	Jako teško
18	
19	Ekstremno teško
20	Maksimalni napor

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

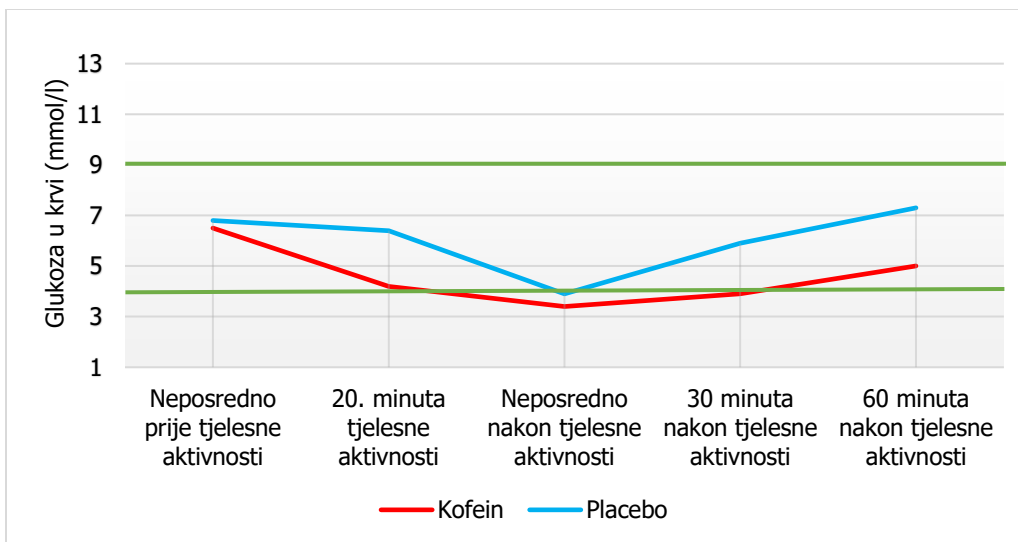
### 4.1. Rezultati

Nakon što su proveli ranije objašnjen protokol, ispitanici su zabilježili te dostavili sljedeće rezultate.



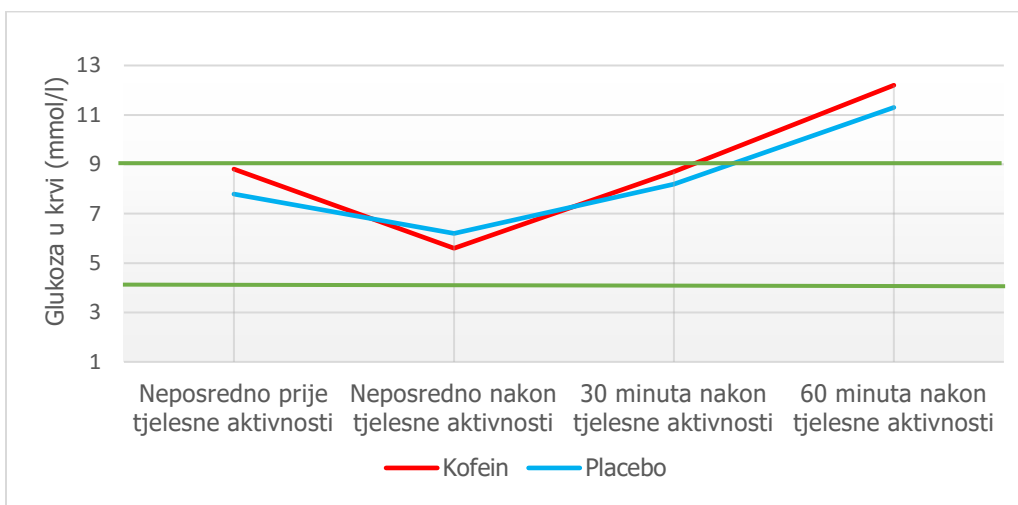
Slika 3. Usporedba promjene vrijednosti glukoze u krvi (mmol/L) kod unosa kofeina i placeba. X os označava vrijeme u kojem je Ispitanik 1 mjerio razinu glukoze u krvi tijekom tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta i vremenskog trajanja 45 minuta.

Ispitanik 1 zabilježio je percepciju napora prema Borg-ovoj skali kod unosa kofeina vrijednost 15 te kod unosa placeba vrijednost 14.



Slika 4. Usporedba promjene vrijednosti glukoze u krvi kod unosa kofeina i placeba. X os označava vrijeme u kojem je Ispitanik 2 mjerio razinu glukoze u krvi tijekom tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta i vremenskog trajanja 45 minuta.

Ispitanik 2 zabilježio je percepciju napora prema Borg-ovoj skali kod unosa kofeina vrijednost 12 te kod unosa placeba vrijednost 12.



Slika 5. Usporedba promjene vrijednosti glukoze u krvi kod unosa kofeina i placeba. X os označava vrijeme u kojem je Ispitanik 3 mjerio razinu glukoze u krvi tijekom tjelesne aktivnosti umjerenog intenziteta i vremenskog trajanja 45 minuta.

Ispitanik 3 zabilježio je percepciju napora prema Borg-ovoj skali kod unosa kofeina vrijednost 14 te kod unosa placeba vrijednost 14.

## 4.2. Rasprava

Ova studija provedena je s ciljem da se ispita utjecaj umjerenog unosa kofeina (3 mg/kg TM) na tjelesno aktivne pojedince s dijabetesom tip 1 te usporedi s utjecajem placeba. Mnoge su studije ispitivale utjecaj kofeina tijekom i neposredno nakon tjelesne aktivnosti te pokazale trend smanjenja pojave hipoglikemije (Zaharieva i sur., 2015; Gallen i sur., 2010; Richardson i sur., 2005).

Tijekom istraživanja, od ispitanika se nisu tražile promjene u prehrani i unosu kofeina. Ispitanici su 30 minuta prije tjelesne aktivnosti uzimali kofein ili placebo te provodili tjelesnu aktivnost umjerenog intenziteta tijekom 45 minuta. Tjelesnu aktivnost provodili su u jedan isti odabrani dan tijekom dva tjedna te mjerili razinu glukoze u krvi u zadanim vremenskim razmacima. Temeljeno na zabilježenim rezultatima, pratilo se hoće li doći do pojave hipoglikemije.

Ispitanik 1 kod unosa kofeina bilježi blagi pad razine glukoze u krvi tijekom tjelesne aktivnosti te tijekom prvih 30 minuta nakon tjelesne aktivnosti, a zatim sljedećih 30 minuta pokazuje rast s vrijednosti od 3,4 mmol/L na vrijednost od 7,4 mmol/L (rast GUK za 4 mmol/L). Ispitanik je već prije tjelesne aktivnosti bilježio nisku vrijednost razine glukoze u krvi od 4,5 mmol/L te je stoga porast razine glukoze u krvi značajan. U tjednu s placebom, tjelesna aktivnost je započeta visokom razinom glukoze u krvi vrijednosti 13,5 mmol/L te se bilježi nagli pad tijekom tjelesne aktivnosti te 30 minuta nakon. Ipak, sljedećih 30 minuta dolazi do porasta glukoze u krvi sa 4,6 na 7,1 mmol/L. Razina glukoze u krvi, kod usporedbe kofeina i placeba, bilježi pad u vrijednosti te zatim 30 do 60 minuta nakon tjelesne aktivnosti rast. Međutim, kod placeba pad je znatno veći, u vrijednosti od 8,9 mmol/L, dok je pad kod unosa kofeina tek 1,1 mmol/L. Također, kod unosa kofeina rast razine glukoze u krvi od 30. do 60. minute nakon tjelesne aktivnosti je veći, u vrijednosti od 4 mmol/L, dok je kod unosa placeba ta vrijednost 2,5 mmol/L. Razina glukoze u krvi u vrijednosti <3,9 mmol/L smatra se stanjem hipoglikemije (Oyer, 2013). Ispitanik 1 je tijekom 30 minuta nakon tjelesne aktivnosti kod unosa kofeina zabilježio vrijednost razine glukoze u krvi od 3,4 mmol/L što možemo nazvati stanjem hipoglikemije, uzimajući u obzir da je Ispitanik 1 započeo aktivnost pri niskoj razini glukoze u krvi od 4,5 mmol/L. Ispitanik 1 zabilježio je kod unosa placeba percepciju napora u vrijednosti od 14 te kod unosa kofeina 15. Percepcija napora vrlo je subjektivna mjera te ovisi o mnogočemu. Razlikuje se u ovisnosti o vremenu, raspoloženju, okolišnim faktorima itd. te se ne može uzeti kao temelj već kao dodatnu metodu kod ispitivanja određenih parametara. Dakle, kod unosa kofeina ispitanik je percipirao napor kao 'teško' dok je

kod placeba ipak vrijednost percepcije napora bila nešto niža te je opisujemo kao 'donekle teško' do 'teško'. S obzirom na pad razine glukoze u krvi kod unosa kofeina i na vrlo nisku vrijednost glukoze u krvi neposredno prije tjelesne aktivnosti, visoka vrijednost percepcije napora je očekivana. Također, ispitanik konzumira kofein u obliku kave svakodnevno te mu količina kofeina korištena u studiji moguće nije djelovala. Međutim, postoje i istraživanja koja akutni unos kofeina tj. učinke akutnog unosa ne smatraju povezanim s uobičajenim obrascem unosa kofeina. Prema Goncalves i sur. (2017) pojedinci koji konzumiraju svakodnevno nisku, umjerenu i visoku dozu kofeina jednako su reagirali na akutnu dozu od 6 mg/kg<sup>TM</sup> prilikom vožnje bicikla. Schrader i sur. (2013) također navode da kronični unos kofeina nema utjecaj na izvedbu dok ju akutni unos poboljšava.

Ispitanik 2 je kod unosa kofeina (6,5 mmol/L) i kod unosa placeba (6,8 mmol/L) započeo tjelesnu aktivnost sa sličnom vrijednosti razine glukoze u krvi. Kod unosa placeba, bilježi se blagi pad tijekom prvih 20 minuta tjelesne aktivnosti te zatim oštiji pad na vrijednost razine glukoze u krvi od 3,9 mmol/L što se smatra graničnom razinom glukoze za stanje hipoglikemije. Neposredno nakon tjelesne aktivnosti, razina glukoze u krvi raste te 60 minuta nakon tjelesne aktivnosti iznosi 7,3 mmol/L. Kod unosa kofeina, bilježi se pad razine glukoze tijekom tjelesne aktivnosti te neposredno nakon tjelesne aktivnosti iznosi 3,4 mmol/L. Može se zaključiti da je neposredno nakon tjelesne aktivnosti Ispitanik 2 u stanju hipoglikemije. Međutim, razina glukoze u krvi kroz sljedećih 60 minuta raste na 5,0 mmol/L. Navedena vrijednost i dalje nije dosegla referentnu vrijednost razine glukoze u krvi (5,5 mmol/L). Pad razine glukoze u krvi kod unosa placeba je 2,9 mmol/L od početka tjelesne aktivnosti do neposredno nakon tjelesne aktivnosti, a kod unosa kofeina pad razine glukoze je neznatno veći, 3,1 mmol/L. Ipak, kod unosa kofeina Ispitanik 2 je bio u stanju hipoglikemije. Tijekom prvih 60 minuta nakon tjelesne aktivnosti, i kod unosa kofeina i kod unosa placeba, razina glukoze u krvi raste. Veći rast bilježi se kod placeba u vrijednosti od 3,4 mmol/L, dok se kod kofeina javlja rast od 1,6 mmol/L te vrijednost glukoze u krvi u 60.-toj minuti nakon tjelesne aktivnosti iznosi tek 5,0 mmol/L. Ispitanik 2 zabilježio je kod unosa placeba percepciju napora u vrijednosti od 12 te kod unosa kofeina također 12. Kod Ispitanika 2 nije bilo razlike u naporu tijekom provedbe protokola bez obzira na unos kofeina/placeba te zabilježenu vrijednost napora opisujemo kao 'lagano' do 'donekle teško'. Vrijednosti percepcije napora su jednake što se može pripisati vrlo sličnoj kretnji krivulja kofeina i placeba. Ono što nije očekivano, jer kod unosa kofeina Ispitanik 2 dosegnuo je nisku razinu glukoze u krvi, je i niska vrijednost

percepcije napora. Također, Ispitanik 2 rijetko konzumira kofein te je njegovo prilično slabo djelovanje na ispitanika iznenađujuće.

Ispitanik 3 nije zabilježio mjerenje u točki 2 koja obilježava 20. minutu tjelesne aktivnosti. Kod placeba, Ispitanik 3 započinje tjelesnu aktivnost kod vrijednosti razine glukoze u krvi od 7,8 mmol/L te zatim vrijednost izmjerena neposredno nakon tjelesne aktivnosti (6,2 mmol/L) pokazuje blagi pad razine glukoze u krvi. Nadalje, tijekom 30 i 60 minuta nakon tjelesne aktivnosti vrijednost glukoze u krvi postepeno raste od 6,2 mmol/L do 8,2 mmol/L pa sve do 11,3 mmol/L. Ukupno, vrijednost glukoze u krvi je porasla za 5,1 mmol/L tijekom prvih 60 minuta nakon tjelesne aktivnosti. Kod kofeina, Ispitanik 3 započinje tjelesnu aktivnost na razini glukoze u krvi od 8,8 mmol/L te zatim pada na 5,6 mmol/L neposredno nakon tjelesne aktivnosti. Tijekom prvih 60 minuta nakon tjelesne aktivnosti bilježi se porast razine glukoze u krvi za 6,6 mmol/L. Kod Ispitanika 3 očekivan je pozitivan utjecaj kofeina na sprječavanje hipoglikemije jer Ispitanik 3 uopće ne koristi kofein. Krivulja promjene vrijednosti glukoze u krvi prilično se slično kreće i kod kofeina i kod placeba. Ono što se može jasno primijetiti jest strmiji pad glukoze u krvi kod kofeina tijekom tjelesne aktivnosti, ali i strmiji rast glukoze u krvi tijekom 60 minuta nakon tjelesne aktivnosti u odnosu na placebo. Obje krivulje u svojoj posljednjoj točki pokazuju veću vrijednost glukoze u krvi nego na početku mjerenja. Ispitanik 2 zabilježio je kod unosa placeba percepciju napora u vrijednosti od 14 te kod unosa kofeina također 14. Ovu vrijednost opisujemo kao 'donekle teško'. Vrijednosti percepcije napora za oba slučaja su iste što je i očekivano s obzirom na sličnu kretnju krivulja kofeina i placeba. Međutim, s obzirom na visoke vrijednosti razine glukoze u krvi tijekom cijelog vremenskog intervala u oba slučaja, očekivane su nešto manje vrijednosti percepcije napora.

Sveobuhvatno ova studija nije pokazala značajnu razliku kada uspoređujemo placebo i kofein u sprječavanju pojave hipoglikemije kod osoba s dijabetesom tip 1. Međutim, isplanirana prehrana, određen dopušteni unos kofeina te vrsta i intenzitet tjelesne aktivnosti te veći broj ispitanika i dulji vremenski period mogu doprinijeti kvaliteti rezultata ovakve studije.

## 5. ZAKLJUČAK

Rezultati ove studije pokazuju blagi utjecaj kofeina na sprječavanje hipoglikemije kod rekreativaca s dijabetesom tip 1 u odnosu na placebo. Kod Ispitanika 1 bilježi se blaži pad glikemije prilikom unosa kofeina u usporedbi s placebom, dok se kod Ispitanika 2 i Ispitanika 3 bilježi veći pad glikemije nakon unosa kofeina u periodu neposredno prije tjelesne aktivnosti pa sve do neposredno nakon tjelesne aktivnosti. Kod Ispitanika 1 i Ispitanika 3 tijekom prvih 60 minuta nakon tjelesne aktivnosti bilježi se strmiji rast glikemije u usporedbi s placebom. Suprotno tome, razina glukoze u krvi Ispitanika 2 kod unosa kofeina ipak ne doseže vrijednost razine glukoze u krvi zabilježen kod unosa placeba. Ispitanik 1 i Ispitanik 2 zabilježili su vrijednost razine glukoze u krvi (3,4 mmol/L) koja pokazuje da su dosegli stanje hipoglikemije.

Međutim, valja naglasiti da je utjecaj kofeina individualne prirode te bi se individualne razlike među pojedincima trebale uzeti u obzir i smanjiti na minimum prilikom provedbe studije ove vrste. Doza kofeina koja je korištena u istraživanju je 3 mg/kg<sup>TM</sup>, a u većini istraživanja na dijabetes tip 1 oboljelim pojedincima doza je bila veća, 5 mg/kg<sup>TM</sup>. Međutim, upotrijebljena je manja doza jer postoje istraživanja s tom dozom koja su potvrdila da ima učinka na zdrave pojedince (Burke, 2008; Spriet i sur., 2014). Nedostatak ovog istraživanja je nepoznat podatak o uobičajenom unosu kofeina ispitanika tijekom istraživanja pored akutnog unosa u svrhu istraživanja. Nadalje, kako bi se moglo zaključivati na razini jedne varijable (unos kofeina), treba jasno odrediti dozu kofeina, prehrambeni režim, tjelesnu aktivnost, vrijeme odrađivanja tjelesne aktivnosti i ostalo. Također, potreban je i veći broj ispitanika kako bi uzorak bio što veći te time i zaključak o utjecaju kofeina precizniji.

## 6. LITERATURA

Astorino T. A., Roupoli L. R., Valdivieso B. R. (2012) Caffeine does not alter RPE or pain perception during intense exercise in active women. *Appetite*, **59**:585-590.

Basu R., Johnson M. L., Kudva Y. C., Basu A. (2014) Exercise, hypoglycemia, and type 1 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics* **16**: 331-337.

Bianchi. C.P. (1961) The effect of caffeine on radiocalcium movement in frog sartorius. *The Journal of General Physiology* **44** :845-858.

Bianchi. C. P. (1968) Pharmacological action on excitation-contraction coupling in muscle. Introduction: statement of the problem. *Federation proceedings* **28** :1624-1627.

Blazquez E., Velazquez E., Hurtado-Carneiro V., Ruiz-Albusac J. M. (2014) Insulin in the brain: its pathophysiological implications for States related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)* **5**:161.

Blucher, M., Michael, M. D., Peroni, O. D., Ueki, K., Carter, N. (2002) Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance. *Developmental Cell* **3**: 25-38.

Bomfim T. R., Forny-Germano L., Sathler L. B., Brito-Moreira J., Houzel J. C., Decker H., Silverman M. A., Kazi H., Melo H. M., McClean P. L., Holscher C., Arnold S. E., Talbot K., Klein W. L., Munoz D. P., Ferreira S. T., De Felice F. G. (2012) An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A $\beta$  oligomers. *The Journal of Clinical Investigation* **122**:1339-1353.

Borg G.A.V. (1982) Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise* **14**:377-381.

Bunsawat K., White D. W., Kappus R. M., Baynard T (2015) Caffeine delays autonomic recovery following acute exercise. *European Journal of Preventive Cardiology* **22**:1473-1479.

Burke L. M. (2008) Caffeine and sports performance. *Applied Psysiology, Nutrition and Metabolism*. **33**: 1319-1334.



Bussau V.A., Ferreira L.D., Jones T.W., Fournier P.A. (2006) The 10-s Maximal Sprint: A novel approach to counter an exercise- mediated fall in glycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **29**: 601-606.

Cappelletti S., Piacentino D., Sani G., Aromatario M. (2015) Caffeine: Cognitive and Physical Performance Enhancer or Psychoactive Drug?. *Current Neuropharmacology* **13**: 71-88.

Chipkin S. R., Klugh S. A., and Chasan-Taber L. (2001) Exercise and diabetes. *Cardiology Clinics* **19**: 489-505.

Chokkalingam K., Tsintzas K., Snaar J. E., Norton L., Solanky B., Leverton E. (2007) Hyperinsulinaemia during exercise does not suppress hepatic glycogen concentrations in patients with type 1 diabetes: a magnetic resonance spectroscopy study. *Diabetologia* **50**: 1921-1929.

Coppack, S. W., Patel, J. N., and Lawrence, V. J. (2001) Nutritional regulation of lipid metabolism in human adipose tissue. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* **109** :202-214.

Cryer P. E. (1997) Hierarchy of physiological responses to hypoglycemia: relevance to clinical hypoglycemia in type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *Hormone and Metabolic Research* **29**:92-96.

Czech, M. P., Tencerova, M., Pedersen, D. J., and Aouadi, M. (2013) Insulin signalling mechanisms for triacylglycerol storage. *Diabetologia* **56**: 949–964.

DeFronzo, R. A., Bonadonna, R. C., and Ferrannini, E. (1992) Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* **15**: 318–368

Doherty M., Smith P.M. (2005) Effects of caffeine ingestion on rating of perceived exertion during and after exercise: a meta-analysis, *Scandinavian. Journal of Medicine and Science in Sport*, **15**: 69-78.

Dyck D. J. (2009) Adipokines as regulators of muscle metabolism and insulin sensitivity. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism* **34**:396-402.

Egawa T., Hamada T., Kameda N., Karaike K., Ma X., Masuda S., Iwanaka N., Hayashi T. (2009) Caffeine acutely activates 5'adenosine monophosphate-activated protein kinase and increases insulin-independent glucose transport in rat skeletal muscles. *Metabolism* **58**:1609-1617.

Ertl A. C., Davis S. N. (2004) Evidence for a vicious cycle of exercise and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus, *Diabetes Metabolism* **20**: 124-130.

Fanelli C., Pampanelli S., Epifano L. (1994) Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans. *Diabetologia* **37**:797-807.

Francescato M. P., Carrato S. (2011) Management of exercise-induced glycemic imbalances in type 1 diabetes. *Current Diabetes Review* **7**:253-263.

Francescato M. P., Geat M., Fusi S., Stupar G., Noacco C., Cattin L. (2004) Carbohydrate requirement and insulin concentration during moderate exercise in type 1 diabetic patients. *Metabolism* **53**:1126-1130.

Gallen I.W. (2012) Type 1 Diabetes- Clinical Management of the Athlete, 1 izd., *Springer*, London.

Gallen I. W., Ballav C., Lumb A., Carr J. (2011) Caffeine supplementation reduces exercise induced decline in blood glucose and subsequent hypoglycemia in adults with type 1 diabetes (T1DM) treated with multiple daily injections (MDI). *Diabetes* **59**: 318.

Gallen I. W., Hume C., Lumb A. (2010) Fueling the athlete with type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* **13**:130-136.

Garcia-Garcia F., Kumareswaran K., Hovorka R., Hernando M. E. (2015) Quantifying the Acute Changes in Glucose with Exercise in Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine* **45**: 587-599.

Goncalves L. S., Painelli V. S., Yamaguchi G., Oliveira L. F., Saunders B., da Silva R. P., Maciel E., Artioli G. G., Roschel H., Gualano B. (2017) Dispelling the myth that habitual caffeine consumption influences the performance response to acute caffeine supplementation. *Journal of Applied Physiology* **123**: 213-220.

Grgic J., Trexler E. T., Lazinica B., Pedišić Ž. (2018) Effects of caffeine intake on muscle strength and power: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* **15**: 11.

Hall, J. E. (2006) Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 11. izd., *Saunders*, Philadelphia.

Helgerud J., Hoydal K., Wang E., Karlsen T., Berg P., Bjerkaas M., Simonsen T., Hegesen C., Hjorth N., Bach R., Hoff J. (2007) Aerobic high-intensity intervals improve VO<sub>2</sub>max more than moderate training. *Medicine and Science in Sports and Exercise* **39**: 665-671.

Henry P. G., Criego A. B., Kumar A., Seaquist E. R. (2010) Measurement of cerebral oxidative glucose consumption in patients with type 1 diabetes mellitus and hypoglycemia unawareness using (13)C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Metabolism* **59**: 100-106.

Higgins J. P., Babu K. M. (2013) Caffeine reduces myocardial blood flow during exercise. *American Journal of Medicine* **126**: 730-738.

Iscoe K. E., Riddell M. C. (2011) Continuous moderate-intensity exercise with or without intermittent high-intensity work: effects on acute and late glycaemia in athletes with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Medicine* **28**:824-832.

Iscoe K. E., Corcoran M., Riddell M. C. (2008) High rates of nocturnal hypoglycemia in a unique sports camp for athletes with type 1 diabetes: lessons learned from continuous glucose monitoring. *Canadian Journal of Diabetes* **32**:182-189.

Johnston K. L., Clifford M. N., Morgan L. M. (2003) Coffee actually modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine. *The American Journal of Clinical Nutrition* **78**:728-733.

Lee A. D., Hansen P. A., Schluter J., Gulve E. A., Gao J., Holloszy J. O. (1997) Effects of epinephrine on insulin-stimulated glucose uptake and GLUT-4 phosphorylation in muscle. *American Journal of Physiology* **273**:1082-1087.

Levine S. A., Gordon B., Derick C. L. (1924) Some changes in the chemical constituents of the blood following a marathon race: with special reference to the development of hypoglycemia. *Journal of American Medical Association* **82**:1778-1779.

Lewis, G. F., Vranic, M., Giacca, A. (1997) Glucagon enhances the direct suppressive effect of insulin on hepatic glucose production in humans. *American Journal of Physiology*. 272:371-378.

Liu Z., Barrett E. (2002) Human protein metabolism: its measurement and regulation. *American Journal of Physiology* **283**:1105.

Ly T. T., Gallego P. H., Davis E. A., Jones T. W. (2009) Impaired Awareness of Hypoglycemia in a Population-Based Sample of Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* **32**: 1802-1806.

MacDonald M. J. (1987) Postexercise late-onset hypoglycemia in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* **10**:584-588.

Mitchell, T.H., Abraham, G., Schiffrin, A., Leiter, L.A., Marliss, E.B. (1988) Hyperglycemia after intense exercise in IDDM subjects during continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* **11**: 311-317.

Nehlig A., Daval J. L., Debry G. (1992) Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Research Reviews* **17**: 139-170.

Oyer, D. S. (2013) The Science of Hypoglycemia in Patients with Diabetes. *Current Diabetes Reviews* **9**: 195-208.

Penkov, D. N., Egorov, A. D., Mozgovaya, M. N., and Tkachuk, V. A. (2013) Insulin resistance and adipogenesis: role of transcription and secreted factors. *Biochemistry* **78**, 8–18.

Purdon C., Brousson M., Nyveen S. L., Miles P.D., Halter J.B., Vranic M. (1993) The roles of insulin and catecholamines in the glucoregulatory response during intense exercise and early recovery in insulin-dependent diabetic and control subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **76**:566-573.

Richardson T., Ryder J., Thomas P., Kerr D. (2005) Influence of caffeine on frequency of hypoglycemia detected by continuous interstitial glucose monitoring system in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care* **28**: 1316-1320.

Richardson T., Rozkovec A., Thomas P., Ryder J., Meckes C., Kerr D. (2004) Influence of caffeine on heart rate variability in patients with longstanding type 1 diabetes. *Diabetes Care* **27**: 1127-1131.

Riddell M. C., Gallen I. W., Smart C. E., Taplin C. E., Adolfsson P., Lumb A. N., Kowalski A., Rabasa-Lhoret R., McCrimmon R. J., Hume C., Annan F., Fournier P. A., Graham C., Bode B., Galassetti P., Jones T. W., San Millán I., Heise T., Peters A. L., Petz A., Laffel L. M. (2017) Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* **5**: 377-390.

Sawyer, D. K. , Julia, H. L. and Turin, A. C. (1982) Caffeine and human behavior: arousal, anxiety, and performance effects. *Journal of Behavioral Medicine* **5** :415-439.

Schrader P., Panek L. M., Temple J. L. (2013) Acute and chronic caffeine administration increases physical activity in sedentary adults. *Nutrition Research* **33**:457-463.

Sigal R. J., Armstrong M. J., Bacon S. L., Boule N. G., Dasgupta K., Kenny G. P., Riddell M. C., Sutton E., Thomas E., Jago R., Shield J.P.H., Burren C.P. (2015) Attitudes to Exercise and Diabetes in Young People with Type 1 Diabetes Mellitus: A Qualitative Analysis. *PLoS One* **10**: e0137562.

Sigal R. J., Armstrong M. J., Bacon S. L., Boule N. G., Dasgupta K., Kenny G. P., Riddell M. C. (2018) Physical Activity and Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* **42**: 54-63.

Sigal R. J., Armstrong M. J., Colby P., Kenny G. P., Plotnikoff R. C., Reichert S. M., Riddell M. C. (2013) Physical Activity and Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* **37**: 40-44.

Southward K., Rutherford-Markwick KJ, Ali A. (2018) The Effect of Acute Caffeine Ingestion on Endurance Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine* **48**: 1913-1928.

Spriet L. L. (2014) Exercise and Sport Performance with Low Doses of Caffeine. *Sports Medicine* **44**: 175-184.

Strachan M. W. J. (1999) Hypoglycemia In Clinical Diabetes, 2.izd., Wiley.

Štalić Z., Sorić M., Mišgoj-Duraković M. (2016) Sportska prehrana, 1.izd., *Znanje*, Zagreb

Talbot K., Wang H. Y., Kazi H., Han L. Y., Bakshi K. P., Stucky A., Fuino R. L., Kawaguchi K.R., Samoyedny A.J., Wilson R.S., Arvanitakis Z., Schneider J.A., Wolf B.A., Bennett D.A., Trojanowski J.Q., Arnold S.E. (2012) Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *Journal of Clinical Investigation* **122**:1316-1338.

Tansey M. J., Tsalikian E., Beck R. W., Mauras N., Buckingham B. A., Weinzimer S. A. (2006) The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **29**:20-25.

Tettamanti G., Altman D., Pedersen N. L., Bellocco R., Milsom I., Iliadou A. N. (2011) Effects of coffee and tea consumption on urinary incontinence in female twins. *BJOG* **118**: 806-813.

Thorn C. F., Akillu E., McDonagh E. M., Klein T. E., Altman R. B. (2013) PharmGKB Summary: Caffeine Pathway. *Pharmacogenet Genomics* **22**: 389-395.

van de Ven K. C. C., Tack C. J., Heerschap A., van der Graaf M., de Galan B. E. (2013) Patients with type 1 diabetes exhibit altered cerebral metabolism during hypoglycemia. *Journal of Clinical Investigation* **123**: 623-629.

Watson, J.M., Jenkins, E.J.E., Hamilton, P., Lunt, M.J., and Kerr, D. (2000) Influence of caffeine on the frequency and perception at hypoglycemia in free-living patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, **23**: 455-459.

Warburton D.E., Nicol C. W., Bredin S. S. (2006) Prescribing exercise as preventive therapy. *Canadian Medical Association Journal* **174**:961-974.

Watson J.M., Deary I., Kerr D. (2002) Central and peripheral effects of sustained caffeine use: tolerance is incomplete. *British Journal of Clinical Pharmacology* **54**: 400-406.

West D. J., Stephens J. W., Bain S. C., Kilduff L. P., Luzio S., Still R. (2011) A combined insulin reduction and carbohydrate feeding strategy 30 min before running best preserves blood glucose concentration after exercise through improved fuel oxidation in type 1 diabetes mellitus. *Journal of Sports Science* **29**:279-289.

Wilcox G. (2005) Insulin and Insulin Resistance. *The Clinical Biochemist Review* **26**: 19-39.

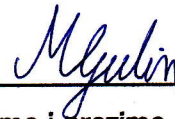
Yardley J. E., Hay J., Abou-Setta A. M., Marks SD, McGavock J. (2014) A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* **106**:393-400.

Zaharieva D. P., Miadovnik L. A., Rowan C. P., Gumieniak R. J., Jamnik V. K., Riddell M. C. (2015) Effects of acute caffeine supplementation on reducing exercise-associated hypoglycaemia in individuals with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* **33**: 488-496.

Zaharieva D. P., Riddell M. C. (2013) Caffeine and glucose homeostasis during rest and exercise in diabetes mellitus. *Applied Psychology, Nutrition and Metabolism* **38**: 813-22.

## Izjava o izvornosti

Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.



---

ime i prezime studenta