Utjecaj prehrambenoga portfelja (prehrambena vlakna, ginseng i Salvia hispanica L.) na lipidogram oboljelih od šećerne bolesti tipa 2

Magaš, Saša

Doctoral thesis / Disertacija

2020

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:159:371514

Rights / Prava: Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**

prehrambeno biotehnološki fakultet

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Sveučilište u Zagrebu

Prehrambeno-biotehnološki fakultet

Saša Magaš

Utjecaj prehrambenoga portfelja (prehrambena vlakna, ginseng i *Salvia hispanica* L.) na lipidogram oboljelih od šećerne bolesti tipa 2

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2020

Sveučilište u Zagrebu

Prehrambeno-biotehnološki fakultet

Saša Magaš

Utjecaj prehrambenoga portfelja (prehrambena vlakna, ginseng i *Salvia hispanica* L.) na lipidogram oboljelih od šećerne bolesti tipa 2

DOKTORSKI RAD

Mentori:

prof. dr. sc. Lea Smirčić Duvnjak

prof. dr. sc. Zvonimir Šatalić

Zagreb, 2020

University of Zagreb

Faculty of Food Technology and Biotechnology

Saša Magaš

The effectiveness of the food portfolio (dietary fiber blend, ginseng and *Salvia hispanica* L.) on lipidogram in type 2 diabetic patients

DOCTORAL THESIS

Supervisors:

PhD Lea Smirčić Duvnjak, Full Professor

PhD Zvonimir Šatalić, Full Professor

Zagreb, 2020

Ovaj doktorski rad izrađen je u Kliničkoj bolnici "Merkur", Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma "Vuk Vrhovac", Zagreb, Hrvatska, te u suradnji sa Clinical Nutrition and Risk Factor Modification Centre, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Kanada, pod mentorstvom prof. dr. sc. Lee Smirčić Duvnjak (Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska) i prof. dr. sc. Zvonimira Šatalića (Prehrambeno-biotehnološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska)

Rad je napravljen u okviru zajedničkog znanstveno-istraživačkog projekta Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska i Clinical Nutrition and Risk Factor Modification Centre, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Kanada: "Učinak kombinirane primjene tri komplementarna pripravka (viskozna prehrambena vlakna, sjemenke Salviae hispanice *i ginseng) na sveobuhvatno smanjenje kardiovaskularnog rizika u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, voditeljice prof. dr. sc. Lee Smirčić Duvnjak (Zagreb, Hrvatska) i glavnog istraživača prof. dr. sc. Vladimira Vuksana (Toronto, Kanada).*

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA
Sveučilište u Zagrebu Doktorski rad
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni poslijediplomski studij "Nutricionizam"
UDK: 616.379-008.64:635.75:677.463(043.3)
Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

UTJECAJ PREHRAMBENOGA PORTFELJA (PREHRAMBENA VLAKNA, GINSENG I *SALVIA HISPANICA* L.) NA LIPIDOGRAM OBOLJELIH OD ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 2

Saša Magaš, dr. med.

Rad je izrađen u u Kliničkoj bolnici "Merkur", Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma "Vuk Vrhovac", Zagreb, Hrvatska, te u suradnji sa Clinical Nutrition and Risk Factor Modification Centre, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Kanada.
Mentori: prof. dr. sc. Lea Smirčić Duvnjak, prof dr. sc. Zvonimir Šatalić
Kratki sažetak:
Cilj ovog rada bio je ispitati mogući komplementarni učinak američkog i korejskog crvenog ginsenga, mješavine viskoznih vlakana i sjemenki chie-*Salviae hispanice*, kao sastavnica prehrambenoga portfelja, na lipidogram oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Ova dvostruko slijepa randomizirana, placebom kontrolirana studija, trajanja 24 tjedna, napravljena je u 2 istraživačka centra na 104 sudionika oboljela od šećerne bolesti tipa 2. Nakon 24 tjedna u testnoj skupini postignuto je statistički značajno smanjenje koncentracije glikiranog hemoglobina (HbA1c) od -0,27 ± 0,13 %. Nije zabilježen statistički značajan učinak ispitivanog prehrambenoga portfelja niti na jednu frakciju lipidograma oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Nije pronađena statistički značajna razlika niti u omjeru ukupnog i HDL kolesterola. Nije postignut statistički značajan učinak ispitivanog prehrambenoga portfelja na razinu visoko osjetljivog C-reaktivnog proteina (hs CRP). Pokazano je da uzimanje četverodijelnoga portfelja i uz standardnu farmakološku terapiju ima dodatni povoljan učinak na regulaciju glikemije (smanjenje HbA1c) u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Nema utjecaja ispitivanog prehrambenoga portfelja na profil lipida u plazmi u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 liječenih standardnim lijekovima.Ovaj prehrambeni portfelj mogao bi se koristiti kao dodatna terapija u pokušaju regulacije glikemije, a u svrhu ispitivanja učinkovitosti na lipidogram oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 potrebna su daljnja istraživanja.
Broj stranica: 98
Broj slika: 16
Broj tablica: 23
Broj literaturnih navoda: 126
Jezik izvornika: hrvatski
Ključne riječi: prehrambeni portfelj (viskozna vlakna, ginseng, chia-Salba), lipidogram, HbA1c, šećerna bolest tipa 2, hs CRP
Datum obrane: 3. srpnja 2020.
Stručno povjerenstvo za obranu:
1. prof. dr. sc. Ines Panjkota Krbavčić (predsjednik)
2. prof. dr. sc. Ivančica Delaš (član)
3. prof. dr. sc. Diana Muačević - Katanec (član)
4. doc. dr. sc. Martina Bituh (zamjenski član)
Rad je pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta u Zagrebu, Kačićeva 23; u Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici u Zagrebu, Hrvatske bratske zajednice bb; Sveučilištu u Zagrebu, Trg Republike Hrvatske 14.

BASIC DOCUMENTATION CARD
University of Zagreb PhD thesis
Faculty of Food Technology and Biotechnology
Postgraduate study in Nutrition
UDK: 616.379-008.64:635.75:677.463(043.3)
Scientific Area: Biotechnical Sciences
Scientific Field: Nutrition

THE EFFECTIVENESS OF THE FOOD PORTOFOLIO (DIETARY FIBER BLEND, GINSENG AND *SALVIA HISPANICA* L.) ON LIPIDOGRAM IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

Saša Magaš MD.

Thesis performed at the Clinical Hospital "Merkur", University Clinic of Diabetes, Endocrinology and Metabolism "Vuk Vrhovac", Zagreb, and Clinical Nutrition and Risk Factor Modification Centre, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada.
Supervisors: PhD Lea Smirčić Duvnjak, Full Professor, and PhD Zvonimir Šatalić, Full Professor
Short abstract:
The aim of this thesis was to examine the possible complementary effect of American and Korean red ginseng, a mixture of viscous fibers and chia-*Salvia hispanica* seeds, as nutritional portfolio components, on lipidogram of patients with type 2 diabetes. This double-blind, randomized, placebo-controlled, 24-week study was conducted in 2 research centers on 104 participants with type 2 diabetes. After 24 weeks, a statistically significant additional HbA1c decrease of -0.27 ± 0.13% was achieved in the test group. No statistically significant effect of the tested dietary portfolio was observed on any lipid fraction in patients with type 2 *diabetes mellitus*. No statistically significant difference was found in the ratio of total to HDL cholesterol. No statistically significant effect of the tested food portfolio on the level of highly sensitive C-reactive protein (hs CRP) was achieved. It has been shown that taking a four-part portfolio along with standard pharmacological therapy has an additional beneficial effect on glycemic control (lowering HbA1c) in patients with type 2 diabetes. There was no influence of the tested nutritional portfolio on the plasma lipid profile in type 2 diabetic patients treated with standard hypolipemic drugs. In an attempt to regulate glycemia, this nutritional portfolio could be used as additional therapy. Further studies are needed to test the efficacy of the nutritional portfolio on lipidogram in type 2 diabetic patients.
Number of pages: 98
Number of figures: 16
Number of tables: 23
Number of references: 126
Original in: Croatian
Key words: food portofolio (dietary fiber blend, ginseng and *Salvia hispanica L.)*, lipidogram, HbA1c, type 2 *diabetes mellitus*, hs CRP
Date of the thesis defence: 3rd july 2020
Reviewers:
1. Full Professor Ines Panjkota Krbavčić (president)
2. Full Professor Ivančica Delaš (member)
3. Full Professor Diana Muačević - Katanec (member)
4. Assistant Professor Martina Bituh (substitute member)

Thesis deposited in: Library of Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23; National and University Library, Hrvatske bratske zajednice bb; University of Zagreb, Trg Republike Hrvatske 14.

Tema doktorskog rada prihvaćena je na 6. redovitoj sjednici Fakultetskog vijeća Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu akademske godine 2016/2017, održanoj 31. ožujka 2017. godine, a Senat Sveučilišta u Zagrebu donio je odluku o odobravanju pokretanja postupka stjecanja doktorata znanosti u okviru doktorskog studija 11. srpnja 2017. godine na 13. redovitoj sjednici u 348. akademskoj godini (2016./2017.).

Utjecaj prehrambenoga portfelja (prehrambena vlakna, ginseng i *Salvia hispanica L.*) na lipidogram oboljelih od šećerne bolesti tipa 2

Sažetak

Oboljeli od šećerne bolesti tipa 2 imaju veću smrtnost u odnosu na opću populaciju. Najveći dio ovog povećanog rizika povezan je s povećanom prevalencijom dobro poznatih čimbenika rizika kao što su pretilost, hipertenzija i dislipidemija. Prema mnogim autorima dijetoterapiju šećerne bolesti moguće je znatno unaprijediti. Dosadašnje studije nisu proučavale potencijal sinergističkog učinka prehrambenih vlakana, ginsenga i chie-*Salviae hispanice*. Uzevši u obzir vrlo brzi rast broja oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 na svjetskoj razini, te činjenicu da je poremetnja lipidograma jedan od temeljnih patofizioloških mehanizama u nastajanju kroničnih komplikacija šećerne bolesti, cilj ovog rada bio je ispitati mogući komplementarni učinak američkog i korejskog crvenog ginsenga, mješavine viskoznih vlakana i sjemenki chie -*Salviae hispanice* kao sastavnica prehrambenoga portfelja, na lipidogram oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.

Ova dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolirana studija, trajanja 24 tjedna, provedena je u 2 istraživačka centra: Kliničkoj bolnici "Merkur", Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma "Vuk Vrhovac", Zagreb, Hrvatska, u suradnji s Clinical Nutrition and Risk Factor Modification Centre, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Kanada. Nakon inicijalnog probira između 339 potencijalnih sudionika u studiji, randomizirana su 104 pacijenta (52 sudionika u testnoj i 52 sudionika u kontrolnoj skupini) sa šećernom bolešću tipa 2 koji odgovaraju uključnim kriterijima za studiju. Uzimanje standardne terapije za kontrolu glikemije, arterijskog tlaka i lipidograma nije bilo isključni kriterij.

U testnoj skupini istraživanje je završilo 44 sudionika. U kontrolnoj skupini istraživanje je završilo 43 sudionika (ukupno 87 sudionika).

Intervencija se sastojala od 60 g/dan Salba - Chiae pomiješane sa 10 g/dan mješavine viskoznih vlakana, te 750 mg/dan korejskog crvenog ginsenga (10% Rg_3 odnosno 75 mg, 20 % ginsengoida, odnosno 150 mg) i 1500 mg/dan ekstrakta američkog ginsenga (10% ginsengoida, odnosno 150 mg) uzimanih u obliku kapsula. Kao placebo korištena je mješavina zobenih mekinja (26,5 g/1000 kcal, vlakna inulina 12,3 grama i maltodekstrina 12,3 grama na svakih 1000 kcal dnevnog unosa energije. Kapsule u kontrolnoj grupi sadržavale su 2,25 g/dan pšeničnih mekinja.

Suradljivost sudionika kontrolirana je brojanjem vraćenih kapsula i vaganjem vraćene količine mješavine viskoznih vlakana.

Kao primarni cilj istraživanja, nakon 24 tjedna, analizirane su koncentracije ukupnog kolesterola, HDL kolesterola, LDL kolesterola, triacilglicerola, apo-B, ne-HDL kolesterola, omjera ukupnog i HDL kolesterola. Nije zabilježen statistički značajan učinak ispitivanog prehrambenoga portfelja niti na jednu frakciju lipidograma oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.

Učinjenom statističkom analizom nakon 24 tjedna u testnoj skupini pokazano je značajano dodatno smanjenje koncentracije HbA1c od -0,27 ± 0,13 % (sekundarni cilj istraživanja). Također, nije zabilježena statistički značajna promjena u koncentraciji visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina (Hs-CRP), kao tercijarnog cilja istraživanja.

The effectiveness of the food portfolio (dietary fiber blend, ginseng and *Salvia hispanica* L.) on lipidogram in type 2 diabetic patients

Abstract

Compared with individuals without diabetes, patients with type 2 *diabetes mellitus* have a considerably higher risk of cardiovascular morbidity and mortality, and are disproportionately affected by cardiovascular disease. Most of this excess risk is associated with an augmented prevalence of wellknown risk factors such as hypertension, dyslipidaemia and obesity. Dietary approaches are viewed by many as ineffective in their present form, and can be improved. Previous studies of the individual interventions with viscous fiber bland, ginseng, and oily grain - *Salvia hispanica* L. have been repeatedly shown to attenuate glycemia, and major and emerging cardiovascular disease risk factors, but no study has investigated simultaneous effect of these food portfolios. Taking into account the increasing number of patients with type 2 diabetes globally, and the fact that lipidogram disturbance is one of the underlying pathophysiological mechanisms in the emergence of chronic diabetic complications, the aim of this thesis was to examine the possible complementary effect of American and Korean red ginseng, a mixture of viscous fibers and chia-*Salvia hispanica* seeds, as nutritional portfolio components, on lipidogram of patients with type 2 diabetes.

This double-blind, randomized, placebo-controlled, 24-week study was conducted in 2 research centers: Clinical Hospital "Merkur", University Clinic of Diabetes, Endocrinology and Metabolism "Vuk Vrhovac", Zagreb, and Clinical Nutrition and Risk Factor Modification Centre, St. Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canada.

After an initial screening of 339 potential study participants, 104 type 2 diabetic patients that fit the study inclusion criteria were randomized (52 participants in the test, and 52 participants in the control group). Standard glycemic, hypertension and lipid control therapy was not an exclusion criterion. Total of 87 participants completed the survey, 44 in the test group, and 43 in the control group.

The intervention consisted of 60 g/day Salba - Chiae, mixed with 10 g/day of a viscous fiber mixture, plus 750 mg/day of Korean red ginseng (10% Rg3 - 75 mg respectively, 20% ginsengoid - 150 mg respectively) and 1500 mg/day of extract of American ginseng (10% ginsengoid - 150 mg respectively), taken as capsules. A mixture of oat bran (26.5 g/1000 kcal, inulin fibers 12.3 grams and maltodextrin 12.3 grams per 1000 kcal daily energy intake) was used as a placebo. The capsules in the control group contained 2.25 g/day of wheat bran.

Participants' adherence was controlled by counting the capsules returned and weighing the returned amount of the viscous fiber mixture.

As the primary objective of the study, possible change in the concentration of total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triacylglycerols, apo-B, non-HDL cholesterol, and total to HDL cholesterol ratio were analyzed. After 24 weeks, no statistically significant effect of the tested dietary portfolio was observed on any lipid fraction in type 2 diabetic patients. However, the statistical analysis showed a significant additional decrease in the concentration of glycated hemoglobin (HbA1c) of -0.27 ± 0.13% in the test group (secondary objective). There was no statistically significant change in the concentration of the highly sensitive C-reactive protein (hs-CRP) as tertiary research objective.

Prof. dr. sc. Lea Smirčić Duvnjak

Klinička bolnica "Merkur", Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma "Vuk Vrhovac", Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ž I V O T O P I S

Lea Smirčić Duvnjak rođena je 8. srpnja 1961. godine u Dubrovniku. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1986. godine. Profesionalni put započinje 1986. godine u Domu zdravlja INA, Domu zdravlja Trešnjevka i Domu zdravlja Stubica kao liječnik u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Od 1989. do 1995. radi kao znanstveni novak i specijalizant interne medicine u Klinici za interne bolesti Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice" u Zagrebu. Specijalistički ispit iz interne medicine položila je 1995. godine, a 2007. godine postaje subspecijalist endokrinologije i dijabetologije. Od 1997. do 2010. zamjenik je voditelja Kliničkog odjela Sveučilišne klinike "Vuk Vrhovac" u Zagrebu , a od 2007. do 2010. pomoćnik je za nastavu ravnatelja Sveučilišne klinike "Vuk Vrhovac". Od 2010. do 2014. obnaša dužnost pročelnika Zavoda za endokrinologiju i istodobno je zamjenik predstojnika Sveučilišne klinike "Vuk Vrhovac". Godine 2014. preuzima dužnost predstojnice Sveučilišne klinike "Vuk Vrhovac" te je na toj dužnosti do 2019. godine.
Magistrica medicinskih znanosti postaje 1991. godine, 1992. godine postaje znanstvena asistentica, doktorica medicinskih znanosti postaje 1995. godine, a 2001. godine i znanstvena suradnica. Naslovna docentica postaje 2003. godine, a naslov "primarijus" priznat joj je 2005. godine. Viša znanstvenna suradnica postaje 2008. Iste godine postaje izvanredna profesorica Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u kumulativnom radnom odnosu. Redovita profesorica Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u kumulativnom radnom odnosu postaje 2013., a 2018. godine postaje redovita profesorica u trajnom zvanju u kumulativnom radnom odnosu na istom fakultetu. Znanstveni i stručni interes prof. dr. sc. Lee Smirčić Duvnjak usmjeren je na područje endokrinologije i dijabetologije od 1989. Radi u Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Interne klinike KB “Sestre milosrdnice” do 1997. god., a u Sveučilišnoj klinici Vuk Vrhovac obranila je magistarski rad pod naslovom “Evaluacija dugotrajne terapije bromkriptinom u bolesnika s prolaktinskim tumorom hipofize” i doktorsku dizertaciju “Usporedba dijagnostičke i prognostičke vrijednosti TRH testa i kompjutorizirane tomografije selarne regije u bolesnika s hiperprolaktinemijom”. Objavila je ukupno 110 originalnih znanstvenih i stručnih radova, od toga 56 u časopisima citiranim u CC-u, 10 u časopisima citiranim u SCIE, te 110 kongresnih priopćenja. Broj citata iznosi 663. Radovi iz područja dijagnostike i terapije adenoma hipofize-prolaktinoma, metaboličkog sindroma, patogeneze, komplikacija i terapije šećerne bolesti, s naglaskom na inkretinski učinak, prikazivani su na brojnim domaćim i međunarodnim znanstvenim skupovima. U svrhu unaprijeđenja stručnog rada, osim položenog specijalističkog ispita, završila je poslijediplomske studije: Klinička farmakologija i Suvremena dijabetologija, te više poslijediplomskih tečajeva I kategorije. Od 1989. godine aktivno sudjeluje u realizaciji znanstvenih projekata Ministarstva znanosti Republike Hrvatske, prvo kao istraživač: “Biološki markeri u dijagnostici i terapiji adenoma hipofize”, (1989-1995.), a potom kao

voditeljica znanstvenih projekata Ministarstva zdravstva: "Autonomna neuropatija i mikrovaskularne komplikacije šećerne bolesti tipa 1" (2002-2006.); "Metabolički sindrom u šećernoj bolesti tipa 1" (2009-2014.); voditeljica projekta u potpori Sveučilišta u Zagrebu "Prediktivni čimbenici metaboličkog sindroma i mikrovaskularnih komplikacija u šećernoj bolesti tipa 1" (2014-2105.); suradnica na projektu "Genetska obilježja monogenskog dijabetesa" (2018.); voditeljica projekta HRZZ-a „Adipocitokinima modulirana disfunkcija endotela u podlozi mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti tipa 1 i tipa 2" (2015-2018.); voditeljica međunarodnih projekata u Republici Hrvatskoj: „Efficacy and Safety of co-administration of Rg3-Enriched Korean Red Ginseng (*Panax Ginseng* C.A. Meyer) and American Ginseng (*Panax Quinquefolius*) in type 2 diabetic patients with hypertension" u suradnji s Clinical Nutrition and Risk Factor Modification Centre, St. Michael's Hospital, Faculty of Medicine, University of Toronto, Canada (2014.); "The International Diabetic Nephropathy (InterDiane) Study" u suradnji s Department of Medicine, Division of Nephrology, Helsinki University Central Hospital, University of Helsiniki, Finland, (2015.); „ Co-administration of three complimentary therapies (viscous dietary fiber, whole grain and ginseng) for comprehensive risk reduction in type 2 diabetes mellitus" u suradnji s Clinical Nutrition and Risk Factor Modification Centre, St. Michael's Hospital, Faculty of Medicine, University of Toronto, Canada (2016.); European Train the Trainers Program, the Step by Step foot_project, u organizaciji EASD; DFSG (The Diabetic Foot Study group) DESG – Diabetes education Study Group (2015.). Dobitnica je godišnje nagrade za znanstveni doprinos HLK za 2016. godinu, nagrade mentora jedne od tri najuspješnije doktorske dizertacije Medicinskog fakulteta u 2017. godini, priznanja za dugogodišnju uspješnu suradnju i doprinos kliničkom istraživanju RFMC, Department of Medicine, University of Toronto, Canada 2018. godine. Od 1990. god. sudjeluje u diplomskoj nastavi na Medicinskom fakultetu kao voditeljica vježbi iz interne propedeutike, od 2002.god. kao nastavnica u diplomskoj nastavi iz interne propedeutike i interne medicine, a od 2006. god. i u diplomskoj nastavi iz interne medicine na studiju na engleskom jeziku. Od 2000. god. sudjeluje u izvođenju poslijediplomske nastave kao nastavnica na 6 kolegija poslijediplomskog (doktorskog) studija Medicinskog fakulteta u Zagrebu i voditeljica dvaju kolegija na poslijediplomskom (doktorskom) studiju: "Arterijska hipertenzija i šećerna bolest" i "Metabolički sindrom". Od 2015. pomoćnica je voditelja Sveučilišnog poslijediplomskog stručnog studija Endokrinologija i dijabetologija te voditeljica 4 kolegija. Voditeljica je brojnih poslijediplomskih tečajeva trajnog medicinskog usavršavanja I kategorije s međunarodnim sudjelovanjem na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu: "Bolesnik s metaboličkim sindromom u ordinaciji liječnika opće medicine", The incretin story - from pathophysiology to treatment", "Approach to CV risk in type 2 diabetes", "Dijagnostički i terapijski pristup kroničnim komplikacijama šećerne bolesti", suvoditeljica je poslijediplomskih tečajeva trajnog medicinskog usavršavanja I kategorije "Periferna arterijska bolest i šećerna bolest" i "Dijabetes i trudnoća". Organizatorica je međunarodnog kongresa Advances in Diabetes and Insulin Therapy - ADIT, Dubrovnik (2016. i 2018. god.), te međunarodnog tečaja ADIT Course in Clinical Diabetology, Dubrovnik 2017. Glavna je urednica časopisa Diabetologia Croatica, potpredsjednica Hrvatskog društva endokrinologa i diabetologa i članica EASD, ADA, te europskih savjetodavnih tijela za liječenje šećerne bolesti.

Prof. dr. sc. Zvonimir Šatalić
Prehrambeno-biotehnološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Ž I V O T O P I S

Zvonimir Šatalić rođen je 1975. godine u Zadru. Radi kao redoviti profesor u Laboratoriju za znanost o prehrani na Prehrambeno-biotehnološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Diplomirao je 2000. godine na Prehrambeno-biotehnološkom fakultetu („Prehrambene navike i unos hrane u djece i adolescenata s obzirom na spol i preporuke“), akademski naziv magistra znanosti stekao je 2004. godine („Prehrambene navike i kakvoća prehrane studentske populacije u Republici Hrvatskoj“), a doktorski rad je obranio 2009. godine („Vegetarijanska prehrana, nutritivni status vitamina B skupine i razina homocisteina kao čimbenici rizika za pojavu osteoporoze“). Njegovi istraživački interesi i nastavne aktivnosti uključuju teme sportska prehrana, vegetarijanska prehrana i validacija dijetetičkih metoda. Nositelj je predmeta Znanost o prehrani 1 i Prehrana sportaša i vojnika.

Bio je suradnik na znanstvenim i drugim projektima uključujući „Prehrambeni rizici za osteoporozu u omnivora i vegetarijanaca“, 2003-2006 i „Prehrana, homocistein i kvaliteta koštanog tkiva“, 2007-2013, financiranih od Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta Republike Hrvatske; projektnu studiju „Subvencioniranje prehrane i smještaja studenata“, 2008, koju je vodio Ekonomski institut, Zagreb; bilateralni hrvatsko-srpski projekt „Nutritivni status folata među rizičnim populacijama: mlade žene reproduktivne dobi i starije osobe“; Leonardo da Vinci Partnership Project (2011-1-TR1-LE0004-27384) „Raising the awareness of healthy food and healthy eating among children“, 2011-2013, „EURRECA (EURopean micronutrients RECommendations Aligned) - Network of Excellence“, FP6, 2007-2012, Hrvatska longitudinalna studija tjelesne aktivnosti u adolescenciji, HRZZ 2016-2020.

Koautor je znanstvenih radova o temama koje uključuju kakvoću zajutarka među djecom i adolescentima, validaciju upitnika o učestalosti konzumiranja hrane za procjenu unosa kalcija odnosno folata, povijest znanosti o prehrani, unos i nutritivni status u zemljama Srednje i Istočne Europe, status sveučilišnog obrazovanja iz znanosti o prehrani u zemljama Srednje i Istočne Europe, adekvatnost unosa nutrijenata među košarkašima.

Stručna usavršavanja uključuju dodiplomsku stručnu praksu na Fakultetu prehrambenog inženjerstva, Sveučilište Campinas, Sao Paulo, Brazil, 1998., Executive MBA Training in Agribusiness and Commerce na Agronomskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu (2005-2007), 15th European Nutrition Leadership Programme (ENLP) 2009. godine, 17th ESPEN Course in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2010. godine, te je bio gostujući znanstvenik na Univerzitetu u Beogradu, Srbija, Institut za medicinska istraživanja, Grupa za ishranu i metabolizam – Centar izvrsnosti, 2010.

Urednik je knjige „100 (i pokoja više) crtica iz znanosti o prehrani“ u izdanju Hrvatskog društva prehrambenih tehnologa, biotehnologa i nutricionista, iz 2013. godine; koautor je sveučilišnih udžbenika: Z. Šatalić, M. Sorić, M. Mišigoj Duraković (2016) Sportska prehrana.

Znanje d.o.o., Z. Šatalić (2018) Prehrana osoba uključenih u sportske i sportsko-rekreacijske aktivnosti, U: M. Mišigoj-Duraković i suradnici, Tjelesno vježbanje i zdravlje. Znanje d.o.o., Z. Šatalić, M. Mišigoj Duraković (2019) Temeljni principi sportske prehrane. U: Sportska medicina (M. Pećina, ur.), Medicinska naklada, i autor enciklopedijskog članka Z. Šatalić (2016) Sports Nutrition. In: Caballero, B., Finglas, P., and Toldrá, F. (eds.) The Encyclopedia of Food and Health vol. 5, pp. 118-123. Oxford: Academic Press. Dobitnik je nagrade 2015. Malaspina International Scholar Travel Award - International Life Sciences Institute (ILSI). Voditelj je preddiplomskog studija Nutricionizam (od 2014.) te je bio prodekan za nastavu na Prehrambeno-biotehnološkom fakultetu (2015-2018).

Zahvale

Od srca zahvaljujem mojoj mentorici prof. dr. sc. Lei Smirčić Duvnjak s Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Sveučilišne klinike "Vuk Vrhovac", koja me je svojim iskustvom inspirirala, motivirala i nadahnula za rad na ovoj studiji, te bez čije stručne i prijateljske podrške ova dizertacija ne bi bila moguća.

Najtoplije zahvale mentoru prof. dr. sc. Zvonimiru Šataliću sa Prehrambeno - biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, na uvijek širom otvorenim vratima njegovog ureda, beskrajnom strpljenju, mudrom vodstvu i savjetima, inzistiranju na točnosti tijekom izrade dizertacije, i ne manje važno, na prijateljskom osmjehu u teškim trenucima.

Hvala prof. dr. sc. Vladimiru Vuksanu i dr. sc. Andrei Zurbau sa Clinical Nutrition and Risk Factor Modification Centre, St. Michael's Hospital, Toronto, Kanada, na pruženoj prilici da sudjelujem u ovoj studiji i na taj način se pridružim njihovom istraživačkom timu.

Na kraju, ne i manje važno, zahvaljujem dr. med. Jeleni Miočić sa Sveučilišne klinike "Vuk Vrhovac", Klinička bolnica "Merkur", Zagreb, koja je zajedno sa mnom brodila kroz sve teškoće i izazove provođenja studije na kojoj se temelji ova dizertacija.

Sadržaj

1. UVOD 1

2. OPĆI DIO 5

2.1 Šećerna bolest 5

2.1.1 Definicija šećerne bolesti 5

2.1.2 Patogeneza i klasifikacija šećerne bolesti 5

2.1.3 Epidemiologija i troškovi liječenja šećerne bolesti 9

2.1.4 Dijagnoza šećerne bolesti 10

HbA1c - glikirani hemoglobin 11

2.2 Poremetnje lipidograma u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 11

2.3 Liječenje šećerne bolesti tipa 2 13

2.3.1 Nefarmakološki principi liječenja šećerne bolesti tipa 2 13

2.3.2 Farmakološki principi liječenja šećerne bolesti tipa 2 15

2.4 Liječenje poremetnji lipidograma u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 16

2.4.1 Ciljne vrijednosti lipidograma u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 16

2.4.2 Nefarmakološki principi liječenja poremetnji lipidograma u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 18

2.4.3 Farmakološki principi principi liječenja poremetnji lipidograma u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 20

2.5. Prehrambeni portfelj: sjemenke chiae - salbe, mješavina topljivih viskoznih vlakana, američki i korejski crveni ginseng 22

2.5.1 Sjemenke chie - salbe 22

2.5.2 Mješavina topljivih viskoznih vlakana 24

2.5.3 Američki i korejski crveni ginseng 25

2.6. Učinak pojedinačnih komponenti prehrambenoga portfelja na kardiovaskularne čimbenike rizika 26

2.6.1 Učinak sjemenki chiae - salbe na kardiovaskularne čimbenike rizika 26

2.6.2 Učinak topljivih viskoznih vlakana na kardiovaskularne čimbenike rizika 29

2.6.3 Učinak američkog i korejskog crvenog ginsenga na kardiovaskularne čimbenike rizika 30

2.7. Drugi prehrambeni portfelji u kontroli kardiovaskularnih čimbenika rizika 32

2.8. Usporedba prehrambenih portfelja i farmakološke terapije u kontroli lipidograma 33

3. ISPITANICI, MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA 35

3.1 Ispitanici, oblik i tijek studije 35

3.1.1 Ispitanici 35

3.1.2 Oblik studije 36

3.1.3 Tijek studije 36

3.2 Ispitivani materijali 38

3.3 Metode istraživanja 42

3.3.1 Laboratorijske metode 42

3.3.1.1 Određivanje ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola, LDL-kolesterola, triacilglicerola i visoko osjetljivog CRP (hs CRP) 42

3.3.1.2 Određivanje glikiranog hemoglobina (HbA1c) 42

3.3.1.3 Određivanje glukoze i Apo-B 42
3.3.1.4 Određivanje inzulina 43
3.3.2 Određivanje visine, tjelesne mase i indeksa tjelesne mase sudionika istraživanja 43
3.4. Statistička analiza 43
4. REZULTATI 45
4.1 Sudionici istraživanja 45
4.2. Bazične karakteristike sudionika studije 46
4.2.1 Dob, spol, indeks tjelesne mase i trajanje šećerne bolesti tipa 2 46
4.2.2 Koncentracija glukoze u plazmi na tašte, glikirani hemoglobin, profil lipida u serumu - bazične vrijednosti 46
4.2.3 Primjena peroralnih hipoglikemizantnih lijekova, hipolipemika i antihipertenzivnih lijekova 47
4.2.4 Izmjerene vrijednosti promatranih parametara na početku i na kraju istraživanja 47
4.3 Suradljivost sudionika istraživanja 48
4.4. Koncentracija glikiranog hemoglobina, HbA1c 51
4.5 Koncentracija ukupnog kolesterola 53
4.6 Koncentracija LDL-kolesterola 54
4.7 Koncentracija HDL-kolesterola 56
4.8 Koncentracija ne-HDL kolesterola 57
4.9 Omjer koncentracije ukupnog i HDL-kolesterola 58
4.10 Koncentracija Apo-B 59
4.11 Koncentracija triacilglicerola (triglicerida) 60
4.12 Koncentracija visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina (hs CRP) 61
5. RASPRAVA 63
5.1 Usporedba karakteristika studije sa sličnim istraživanjima 63
5.2 Usporedba dobi, spola i indeksa tjelesne mase ispitanika u ovom radu sa dobi, spolom i indeksom tjelesne mase ispitanika u sličnim istraživanjima 65
5.3 Početne vrijednosti glukoze u plazmi na tašte i početni profil lipida u serumu u usporedbi s početnim vrijednostima istih parametara u sličnim istraživanjima 67
5.4 Primjena antihipertenzivnih lijekova, hipolipemika i peroralnih hipoglikemizantnih lijekova 70
5.5 Kontrola suradljivosti sudionika u usporedivim istraživanjima 72
5.6 Učinak prehrambenih portfelja na HbA1c u uporedivim istraživanjima 74
5.7 Usporedba učinka ispitivanog prehrambenoga portfelja na profil lipida u plazmi sa rezultatima sličnih istraživanja 76
5.8 Usporedba učinka ispitivanog prehrambenoga portfelja na koncentraciju visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina (hs CRP) sa rezultatima sličnih istraživanja 80
6. ZAKLJUČAK 82

7. LITERATURA 85

8. ŽIVOTOPIS AUTORA 97

POPIS KRATICA

ACE - angiotenzin konvertirajući enzim *(engl. Angiotensin-converting enzyme)*

ADA - Američka udruga za šećernu bolest *(engl. American Diabetes Association)*

ALA - α linolenska kiselina *(engl. alpha linolenic acid)*

ALT - alanin aminotransferaza (*engl. Alanine Aminotransferase)*

AMPK - adenozin monofosfat aktivirana protein kinaza (*engl. Adenosine monophosphate activated protein kinase)*

anti-GAD - protutijelo na dekarboksilazu glutaminske kiseline *(engl. Anti-glutamic Acid Decarboxylase Antibody)*

anti-IA2 - protutijelo na tirozin fosfatazu, antigen 2 otočića (*engl. Tyrosine Phosphatase releated Islet Antigen 2 Antibody)*

anti-ICA - protutijelo na stanice otočića (*engl. Autoantibody against Islet Cells)*

ApoB - apolipoprotein B

CI - interval pouzdanosti *(engl. Confidence interval)*

CK - kreatin kinaza (*engl. Creatine Kinase)*

COX-2 - ciklooksigenaza 2 (*engl. Cyclooxygenase 2)*

CPT-1 - karnitin palmitoil transferaza 1 (*engl. Carnitine Palmitoyltransferaze 1)*

CRP - C reaktivni protein (*engl. C-reactive Protein)*

DASH - (*engl. Dietary Approaches to Stop Hypertension)*

DCCT - *(engl. Diabetes Control and Complications Trial)*

DNA - deoksiribonukleinska kiselina (*engl. Deoxyribonucleic acid)*

DPP4 - dipeptidil peptidaza 4 *(engl. Dipeptidyl peptidase 4)*

EPA - eikozapentaenska kiselina *(engl. Eicosapentaenoic Acid)*

ESC/EAS - Europsko udruženje za kardiologiju i Europsko društvo za aterosklerozu (*engl. European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society)*

FDA - Uprava za hranu i lijekove *(engl. Food and Drug Administration)*

GLP1 - glukagonu sličan peptid 1 *(engl. Glucagon-like peptide 1)*

GLUT-4 - prijenosnik glukoze tip 4 (*engl. Glucose Transporter Type 4)*

HbA1c - hemoglobin A1c

HDL - lipoprotein velike gustoće *(engl. High Density Lipoprotein)*

HDL-KOL - HDL kolesterol

HLA - ljudski leukocitni antigen (*engl. Human Leukocyte Antigen)*

HMG-CoA reduktaza - hidroksi 3 metil-glutaril koenzim A reduktaza

HOMA - model procjene homeostaze *(engl. Homeostasis Model Assessment)*

hsCRP - visoko osjetljivi C reaktivni protein *(engl. High-sensitivity C-reactive Protein)*

HSP - protein toplinskog udara *(engl. Heat Shock Protein)*

HZZO - Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

IDF - Međunarodna federacija za šećernu bolest *(engl. International Diabetes Federation)*

ITM - indeks tjelesne mase

JNC - Združeni nacionalni odbor *(engl. Joint National Committee)*

LDL - lipoprotein male gustoće *(engl. Low Density Lipoprotein)*

LDL-KOL - LDL kolesterol

MAO - monoamino-oksidaza

NF-kB - pojačivač lakog lanca kappa nuklearnog faktora aktiviranih B stanica *(engl. Nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells)*

NGSP - nacionalni program standardizacije glikiranog hemoglobina *(engl. National Glycohemoglobin Standardization Program)*

NPC1L1 - Niemann-Pick C1- sličan 1 *(engl. Niemann-Pick C1-Like1)*

OGTT - oralni test podnošljivosti glukoze *(engl. Oral glucose tolerance test)*

PCSK9 - proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9 *(engl. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)*

PPAR-α - peroksizom proliferator aktivirani receptor α *(engl. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha)*

PPD - protopanaksdioli

PPT - protopanakstrioli

S6K1 - protein S6 kinaza β 1 *(engl. Protein S6 Kinase Beta 1)*

SEM - standardna pogreška prosjeka *(engl. "Standard Error of the Mean")*

SGLT 2 - suprijenosnik natrija i glukoze 2 *(engl. Sodium Glucose Co-transporter 2)*

SI - međunarodni sustav mjera *(fran. Système international)*

TNF-α - čimbenik nekroze tumora α *(engl. Tumor Necrosis Factor Alpha)*

UKPDS - *(engl. The United Kingdom Prospective Diabetes Study)*

VLDL - lipoprotein vrlo male gustoće *(engl. Very Low Density Lipoprotein)*

1. UVOD

U svijetu 366 milijuna ljudi boluje od šećerne bolesti, a do 2030. godine broj oboljelih mogao bi narasti na 552 milijuna. Preko devedeset posto oboljelih od šećerne bolesti pripada u skupinu bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, čiji je osnovni patofiziološki mehanizam smanjena osjetljivost na inzulin, odnosno nedovoljna biološka učinkovitost inzulina. Osamdeset posto svjetske populacije oboljelih od šećerne bolesti živi u zemljama u razvoju ili novoindustrijaliziranim zemljama s brzim stopama rasta broja oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.[1] U Hrvatskoj je broj osoba sa šećernom bolešću u 2010. godini iznosio približno 316 000, a prevalencija šećerne bolesti u dobnoj skupini od 18 do 65 godina iznosi 6,1%.[2] Kardiovaskularne komplikacije povezane sa šećernom bolešću su vrlo vjerojatne i predstavljaju osnovni uzrok smrtnosti u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2. U odnosu na opću populaciju, životni vijek oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 je za oko 6 godina kraći, a ako je oboljeli od šećerne bolesti prebolio neki kardiovaskularni incident (moždani udar, srčani udar), očekivano trajanje života je i 12 godina kraće.[3]

Time je istodobno naglašeno značenje regulacije glukoze u krvi, kao i ostalih čimbenika kardiovaskularnog rizika (povišenog arterijskog tlaka, gojaznosti, dislipidemije). S druge strane, usprkos modernim postavkama liječenja šećerne bolesti tipa 2, odnosno preporukama općih mjera za liječenje i kontrolu šećerne bolesti, kao i primjeni najnovih lijekova za kontrolu šećerne bolesti i kontrolu kardiovaskularnih čimbenika rizika, ne postižu se zadovoljavajući rezultati. Podaci nacionalne kanadske DM-SCAN studije ukazuju da svega 36 % pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 postiže ciljne vrijednosti krvnog tlaka, 57 % ciljane vrijednosti kolesterola u lipoproteinima male gustoće (LDL, engl. *low density lipoprotein*) i 50 % ciljne vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c), a samo 13 % pacijenata postiže sva tri cilja.[4]

Smjernice za liječenje šećerne bolesti izdane od strane stručnih društava, naglašavaju važnost i nužnost primjene temeljnih principa liječenja, čiji je dijetoterapija neizostavni dio.[5] Upravo nedovoljna učinkovitost dosadašnjih dijetoterapijskih preporuka u kontroli dijabetesa, odnosno nepostizanje ciljeva liječenja primjenom isključivo dijetoterapijskih temeljnih principa liječenja (pravilna prehrana, tjelovježba, redukcija tjelesne mase), pridonijela je stavu stručnih dijabetoloških društava o uključivanju i farmakoloških sredstava u liječenje šećerne bolesti odmah nakon postavljene dijagnoze šećerne bolesti tipa 2.[5] S druge strane, dokazi

nekoliko *in vitro* studija, kao i studija učinjenih na ljudima, pokazuju da dijetoterapija obogaćena fitokemikalijama i prehrambenim vlaknima ima povoljan utjecaj na metabolizam lipida, ugljikohidrata, smanjuje neosjetljivost na inzulin, time naglašavajući potrebu za učinkovitijim preporukama za dijetoterapiju tipa 2 šećerne bolesti.[6]

Postoji generalni nedostatak prehrambenih studija koje bi pokušale udružiti individualno ranije validirane prehrambene komponente (ginseng, chia, prehrambena vlakna) u kombiniranu intervencijsku strategiju, te validirati mogući sinergistički učinak prehrambenih komponenti ovakvog portfelja na kardiovaskularne čimbenike rizika u pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. U zadnjih 15 godina provedene su mnogobrojne studije u zdravih osoba, oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, s metaboličkim sindromom i povišenim arterijskim tlakom, koje tvore osnovu za primjenu kombiniranih dodataka prehrani (chia, mješavina prehrambenih vlakana, ginseng). Dosadašnje studije pokazale su učinkovitost svake pojedine komponente ovog prehrambenog portfelja na čimbenike rizika za kardiovaskularne bolesti. S obzirom na kompleksnost i progresivnu prirodu šećerne bolesti tipa 2, antihiperglikemijsko liječenje obično se sastoji od kombinirane terapije nekoliko lijekova, za koju je potvrđeno da je učinkovitija od većih doza svakog pojedinog lijeka.[7] [8] Analogno ovom pristupu, provedena su 2 dugotrajna klinička ispitivanja u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 kombinirajući američki ginseng s mješavinom topljivih vlakana ili korejskim crvenim ginsengom. Iako korejski crveni ginseng uziman samostalno nije pokazao učinak na razinu HbA1c , obje kombinacije značajno smanjuju koncentraciju HbA1c, a kombinacija američkog ginsenga i mješavine topljivih vlakana smanjuje razinu LDL kolesterola.[9] [10] Sinergistički učinak portfelja prehrambenih komponenti na kardiovaskularne čimbenike rizika pokazan je u studiji iz 2012. godine.[11] Ispitanici u intervencijskoj grupi u prehrani su dobivali portfelj koji se sastojao od fitosterola, proteina soje, mješavine topljivih vlakana i orašastog voća (badema), te je postignuta značajno povoljnija razina LDL kolesterola u usporedbi s ispitanicima u kontrolnoj skupini čija je prehrana sadržavala masnoće bogate nezasićenim masnim kiselinama.[11] U drugoj studiji prehrambeni portfelj koji se sastojao od fitosterola, sojinih proteina, badema i topljivih prehrambenih vlakana pokazuje jednako snažan učinak na smanjenje LDL kolesterola kao i farmakološka sredstva za liječenje hiperkolesterolemije prve generacije.[12] Povoljni zdravstveni učinci viskoznih prehrambenih vlakana su dobro poznati, pokazuju umjeren, ali stalan učinak na glukozu u krvi te razinu kolesterola.[13]

Topljivost vlakana utječe na kinetiku probave, bioraspoloživost nutrijenata, uglavnom usporavajući apsorpciju u tankom crijevu i stimulirajući fermentaciju u debelom crijevu, što može doprinijeti smanjenju koncentracije glukoze i lipida u krvi.[14] [15] Mješavina topljivih

vlakana omogućuje sinergiju svojstava vlakna glukomanana (izveden iz tradicionalnog azijskog korijena *Amorphophallus konjac*) i drugih polisaharida poput ksantan gume. Međudjelovanje celulozne građe ova dva vlakna u kritičnoj polimernoj koncentraciji rezultira povećanom viskoznošću, nekoliko puta većom od svakog vlakna posebno.[16] U ispitanika s metaboličkim sindromom ili tipom 2 šećerne bolesti, mješavina topljivih vlakana ima 3-4 puta snažniji hipolipemični učinak nego druga često upotrebljavana topljiva vlakna kao npr. psilijum,[17 18] zob, guar guma.[19 20] Uzimanje prosječne dnevne količine od oko 5 g mješavine topljivih vlakana rezultira znatnim metaboličkim poboljšanjem kako u zdravih ispitanika, tako i u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i metaboličkim sindromom.[17 18 21]

Konzumiranje cjelovitih zrna pobuđuju interes i u dijetoterapiji šećerne bolesti tipa 2. Salba je inačica drevnog zrna, *Salvia hispanica* L., korištena kao hrana i lijek od drevnih Asteka. Cjelovita je hrana, te predstavlja dobar izvor prehrambenih vlakana, ω-3 nezasićenih masnih kiselina i proteina. Bogata je kalcijem, magnezijem, željezom i posjeduje veliki totalni antioksidativni kapacitet. Akutna ingestija visokih doza Salbe u zdravih ispitanika smanjuje postprandijalnu glikemiju i osjet gladi ovisno o dozi, smanjujući koncentraciju glukoze neovisno je li Salba davana samljevena ili cjelovita.[22] U pretilih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 šestomjesečni dodatak Salbe u usporedbi sa zobenim pahuljicama također rezultira smanjenjem tjelesne mase, opsega struka i koncentracije visoko osjetljivog C-reaktivnog proteina (hs-CRP).[23] Američki ginseng i korejski crveni ginseng (Rg3-obogaćeni ginsengoid ekstrakt) dva su najčešće konzumirana ginsenga koji su se pojavili kao obećavajući dodatni tretman šećerne bolesti tipa 2.[24] Prethodno su istraživani glikemijski i vaskularni učinci američkog ginsenga i korejskog crvenog ginsenga u nekoliko akutnih i dugotrajnih dvostruko slijepih studija, kako u zdravih, tako i u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2. [9 25] Čini se da američki ginseng povećava inzulinsku sekreciju, a korejski crveni ginseng ima usporedivi učinak na sniženje glukoze u krvi povećavajući osjetljivost na inzulin.[10]

Dosadašnje studije koje su istraživale zasebne pojedinačne učinke ginsenga, pojedinih topljivih prehrambenih vlakana ili chia sjemenki na lipidogram ispitivale su pojedinačnu djelotvornost ovih sastojaka na kardiovaskularne čimbenike rizika, potvrdivši njihovu pojedinačnu učinkovitost.

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati učinkovitost zajedničke primjene četverodijelnog prehrambenog portfelja (američki i korejski crveni ginseng, chia sjemenke, glukomanan) na profil lipida u plazmi (ukupni kolesterol, LDL kolesterol, kolesterol lipoproteina velike gustoće (HDL kolesterol, engl. *High Density Lipoprotein*), triacilgliceroli), koncentraciju

HbA1c kao mjeru regulacije šećerne bolesti, te razinu visoko osjetljivog CRP-a kao parametra upale, u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Dakle, cilj je iskoristiti mogući sinergistički učinak komponenti ovog prehrambenog portfelja na lipidogram.Time se otvaraju mogućnosti za istraživanje učinka ovog portfelja na ostale kardiovaskularne čimbenike rizika (koncentracija glukoze u krvi, arterijski tlak), kao i za dizajniranje većih i dugotrajnijih studija koje bi pomogle u regulaciji šećerne bolesti tipa 2 na nefarmakološkim principima.

2. OPĆI DIO

2.1 Šećerna bolest

2.1.1 Definicija šećerne bolesti

Šećerna bolest ili *diabetes mellitus* najčešća je endokrinološka bolest na svijetu. To je heterogena grupa metaboličkih poremetnji karakteriziranih višestrukom etiologijom, obilježenih kroničnom hiperglikemijom i poremetnjom mijene ugljikohidrata, masti i proteina, što je posljedica poremetnji lučenja i/ili djelovanja inzulina. Potpuno razvijenu kliničku sliku šećerne bolesti karakterizira povećana koncentracija glukoze u plazmi na tašte, povećane koncentracije glukoze u krvi poslije obroka ili utvrđene povećane koncentracije glukoze slučajnim uzorkom između obroka. Šećerna bolest može se otkriti slučajno i tijekom rutinske dijagnostičke obrade neke druge bolesti ili stanja, tako da klasični simptomi koji definiraju (otkrivaju) šećernu bolest, kao što su pojačana žeđ (polidipsija), obilno mokrenje (poliurija), pojačani apetit (polifagija) ukazuju na uznapredovalu bolest i vrlo često nisu prisutni. Često simptomi potpuno izostaju dok se ne razviju kronična oštećenja mnogobrojnih organa (oči, bubrezi, mozak, srce, živci, krvne žile).

Šećerna bolest može se javiti u određenom vremenskom razdoblju, te se nakon toga povući. To je slučaj sa gestacijskom šećernom bolešću, koja se definira kao poremetnja mijene ugljikohidrata za vrijeme trudnoće, a nakon poroda dolazi do normalizacije metabolizma. Te žene imaju veću vjerojatnost kasnijeg razvoja šećerne bolesti tipa 2.

U šećernoj bolesti tipa 1 prisutnost specifičnih antitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline, tirozin-kinazu i beta stanice Langerhansovih otočića gušterače, koja definiraju prisutnost autoagresivnog imunološkog procesa, moguće je utvrditi mjesecima, pa i godinama prije utvrđivanja povišene razine glukoze u plazmi, te time definirati i postojanje šećerne bolesti tipa 1 puno ranije nego se razviju simptomi bolesti.

2.1.2 Patogeneza i klasifikacija šećerne bolesti

Za nastanak šećerne bolesti odgovorno je nekoliko patogenetskih procesa. To su procesi u rasponu od autoimunog (autodestruktivnog) razaranja β-stanica gušterače s posljedičnim potpunim nedostatkom inzulina do poremetnji metabolizma koje uzrokuju neosjetljivost na djelovanje inzulina. Neovisno o prirodi procesa, konačna posljedica smanjenog učinka

inzulina na ciljna tkiva je poremetnja u metabolizmu ugljikohidrata, masti i bjelančevina. Nedovoljna sekrecija inzulina, kao i nedovoljan učinak inzulina, često su istodobno prisutni.[26]

Stupanj hiperglikemije (ako postoji) može se tijekom vremena mijenjati, pogoršavati (ali i poboljšavati), ovisno o razvoju patogenetskog procesa koji je u podlozi. Bolest može biti prisutna, ali patogenetski proces još nije dovoljno uznapredovao da bi uzrokovao jasnu hiperglikemiju. Isti proces može u početku uzrokovati "neprimjerenu glikemiju na tašte", odnosno "intoleranciju glukoze", stanja koja prethode jasnoj hiperglikemiji, ali trenutno ne zadovoljavaju kriterije dijagnoze šećerne bolesti i klasificiraju se kao predijabetes. U slučaju bilo kojeg procesa koji uzrokuje snažno razaranje β-stanica (autoimuni proces, ozljeda, operativni postupak, upala gušterače), smanjena je sekrecija inzulina, odnosno vlastita sekrecija inzulina možda više i ne postoji, te je za preživljavanje takve osobe neophodno liječenje inzulinom. Na slici 1 prikazano je kako se neovisno o tipu šećerne bolesti, razvoj šećerne bolesti može odvijati u smjeru pogoršanja, ali i poboljšanja.[26]

Stupnjevi poremetnje metabolizma glukoze / **Tipovi šećerne bolesti**	**Normoglikemija-normalan metabolizam glukoze**	**Hiperglikemija**		
		Neprimjerena glikemija natašte	**Netolerancija glukoze**	**Šećerna bolest**
Tip 1, Tip 2, drugi specifični tipovi, gestacijska šećerna bolest				

Slika 1: Razvoj šećerne bolesti, modificirano prema referenci [26]

Etiološka klasifikacija šećerne bolesti klasično dijeli šećernu bolest na: tip 1 šećerne bolesti, tip 2 šećerne bolesti, druge specifične tipove šećerne bolesti i gestacijsku šećernu bolest. U tablici 1 pokazana je etiološka klasifikacija šećerne bolesti.

Tablica 1: Etiološka klasifikacija šećerne bolesti, modificirano prema referenci [26]

Tipovi šećerne bolesti	**Etiologija**
Tip 1	autoimuno razaranje β-stanica, potpuni nedostatak inzulina
Tip 2	pretežita neosjetljivost na inzulin s hiperinzulinemijom, do deficita inzulina uz i dalje prisutnu neosjetljivost na inzulin.
	vrlo je česta nasljedna uvjetovanost
Drugi specifični tipovi	genetski defekti funkcije β-stanica genetski defekti funkcije inzulina bolesti gušterače endokrinopatije šećerna bolest inducirana lijekovima infekcije rijetki oblici imunosno posredovane šećerne bolesti drugi genetski sindromi povezani sa šećernom bolešću
Gestacijska šećerna bolest	defekti funkcije β-stanica, povećana neosjetljivost na inzulin, neurohormonalna disfunkcija, povećana razina leptina, snižena razina adiponektina

Tip 1 šećerne bolesti je oblik šećerne bolesti uzrokovan prvenstveno disfunkcijom β-stanica Langerhansovih otočića gušterače, te apsolutnim nedostatkom inzulina. Radi toga, razvija se oblik šećerne bolesti u kojem oboljeli obavezno mora primati inzulin da bi preživio. Taj oblik šećerne bolesti ranije se nazivao "inzulin ovisna šećerna bolest", a kako se obično javlja u mlađoj životnoj dobi nazivao se i "mladenačkom šećernom bolešću". Oboljeli od šećerne bolesti tipa 1 obično imaju uredan metabolizam glukoze, dok bolest ne postane klinički manifestna. S druge strane proces destrukcije β-stanica prisutan je i ranije i može ga se dokazati prisutnošću jednog ili više antitijela u 85-95% oboljelih. Prisutna su antitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline (anti-GAD, engl *Anti-glutamic acid decarboxylase antibody*), antitijela na β-stanice Langerhansovih otočića gušterače (anti-ICA), antitijela na inzulin, antitijela na tirozin-fosfatazu (anti-IA2 i anti-IA2 β). Također postoji povezanost sa specifičnim haplotipovima ili alelima na DQ-A i DQ-B lokusima HLA kompleksa. Pojavnost tipa 1 šećerne bolesti povezana je i s čimbenicima okoliša koji nisu posve razjašnjeni. Prekomjerna tjelesna masa nije uobičajena u pacijenata oboljelih od ovog tipa šećerne bolesti,

ali nije niti inkopatibilna s ovom dijagnozom. Oboljeli od tipa 1 šećerne bolesti također naginju i drugim autoimunim bolestima kao što su Gravesova bolest, Hashimoto tireoiditis, Addisonova bolest, vitiligo, celijakija, autoimuni hepatitis, *miastenia gravis* i perniciozna anemija.[26]

Tip 2 šećerne bolesti obuhvaća spektar poremetnji metabolizma ugljikohidrata uzrokovanih ili pretežitom neosjetljivošću na inzulin s hiperinzulinemijom na jednom kraju spektra, do deficita inzulina uz i dalje prisutnu neosjetljivost na inzulin, na drugom kraju spektra. S obzirom da pacijenti oboljeli od ove vrste šećerne bolesti ne trebaju nužno inzulin za preživljavanje, ovaj oblik šećerne bolesti naziva se i "inzulin neovisna šećerna bolest", a kako pretežito nastaje u starijoj životnoj dobi nazivana je i "staračka šećerna bolest". Jasan razlog za nastajanje ovog tipa šećerne bolesti nije poznat, ne postoji autoimuno oštećenje β-stanica gušterače. Velika većina oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 ima prekomjernu tjelesnu masu (najčešće kao abdominalni oblik pretilosti), što ukazuje na postojanje neosjetljivosti na inzulin. Rizik za razvoj bolesti raste s godinama, s porastom tjelesne mase i manjkom tjelesne aktivnosti. Ovaj oblik bolesti vrlo je često nasljedno uvjetovan, ali genetika ovog oblika bolesti nije potpuno razjašnjena.[26]

Spektar poremetnji koji uključuje genetske nedostatke β-stanica, genetske poremetnje učinka inzulina, bolesti egzokrinog djelovanja gušterače, šećernu bolest u sklopu endokrinopatija, šećernu bolest induciranu lijekovima ili drugim kemikalijama, infekcijama, rijetka stanja poremetnje metabolizma glukoze posredovana imunološkim sustavom, i šećernu bolest povezanu s drugim genetskim sindromima, nazivamo drugim specifičnim tipovima šećerne bolesti.[26]

Gestacijska šećerna bolest definirana je kao bilo koja razina povišene koncentracije glukoze u plazmi zamijećena prvi puta tijekom trudnoće. Ova definicija uključuje i slučajeve neprepoznate šećerne bolesti tipa 2 koji su postojali i prije trudnoće, kao i pravu gestacijsku šećernu bolest koja se razvija tijekom trudnoće.[27] Trudnoća je kompleksno stanje metabolizma koja mijenja fiziološke uvjete. Neosjetljivost na inzulin u trudnoći posljedica je prekomjerne tjelesne mase majke uz povećanu razinu adipocitokina, diabetogenih hormona posteljice. U konačnici to uzrokuje posljedičnu oslabljenu funkciju β-stanica.[27]

2.1.3 Epidemiologija i troškovi liječenja šećerne bolesti

Prema izvješću objavljenom od strane Međunarodne federacije za dijabetes (IDF, International Diabetes Federation) 2013. godine, prevalencija šećerne bolesti u svjetskoj populaciji u dobi od 20 do79 godina iznosila je 8,3 %.[1 28] Izvješće IDF-a objavljeno 2017. godine ukazuje na visoki porast oboljelih od šećerne bolesti, te se procijenjuje da 1 od 11 odraslih ljudi u svijetu boluje od šećerne bolesti (425 milijuna oboljelih).[29] Velika većina te populacije je u dobi između 40 i 59 godina. Očekuje se porast broja oboljelih na više od 625 milijuna do 2045. godine, uz prevalenciju od 10,1 % na svjetskoj razini.[29] Smatra se da u svijetu 212 milijuna ljudi još uvijek ne zna da su oboljeli od šećerne bolesti, odnosno nisu dijagnosticirani (1 od 2 oboljela).[29] Dodatno, 21 milijun žena ima gestacijsku šećernu bolest.[28] Jedna od 6 trudnoća ugrožena je hiperglikemijom.[29] Najveća prevalencija šećerne bolesti je na srednjem istoku i sjevernoj Africi i iznosi 10,9 %.[28] Područje zapadnog Tihog oceana ima najveći broj odraslih sa šećernom bolešću (138,2 milijuna).[28] Dvije trećine oboljelih je u slabo ili srednje razvijenim zemljama.[29] Jednako tako, dvije trećine oboljelih živi u urbanim područjima. Broj oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 koji su mlađi od 20 godina u Sjedinjenim američkim državama iznosio je 2009. godine 0,46 na 1000 oboljelih.[28]

Prema podacima Registra osoba sa šećernom bolešću Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, 2017. godine je u Hrvatskoj od šećerne bolesti bolovalo 260.092 punoljetnih osoba, a broj oboljelih povećava se iz godine u godinu. Ranija istraživanja pokazuju da u Hrvatskoj tek 60 % oboljelih osoba ima postavljenu dijagnozu, tako da se procjenjuje da je ukupan broj oboljelih više od 400.000 odraslih osoba.[30] Podaci o šećernoj bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo praćeni od 2005. do 2014. godine također ukazuju da se udio tipa 1 šećerne bolesti u oboljeloj populaciji kreće u rasponu od 6,5 % do7,5 %, tipa 2 od 90 % do 93 %. Ostali tipovi bolesti zastupljeni su od 0,5 % do 1,5 %.[31] U prošlom stoljeću zabilježen je porast incidencije oboljelih od šećerne bolesti tipa 1 u Sjedinjenim državama. Najviša incidencija oboljelih od ovog tipa šećerne bolesti je u dobi od 8 do 16 godina.[32.]

Ovakav veliki porast broja oboljelih u svijetu (a također i u Republici Hrvatskoj) uzrokuje nagli porast troškova liječenja same šećerne bolesti i kroničnih komplikacija šećerne bolesti. Smatra se da 12 % ukupnih svjetskih troškova za zdravstvo otpada na liječenje šećerne bolesti i njezinih komplikacija, što iznosi otprilike 727 milijardi američkih dolara.[29] Podaci za Hrvatsku pokazuju da trošak liječenja šećerne bolesti i njezinih posljedica iznosi 2,5

milijarde kuna godišnje, odnosno 11,5 % proračuna Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO). Važno je napomenuti da 86 % ovog iznosa čine troškovi zbrinjavanja i liječenja kroničnih komplikacija šećerne bolesti – oštećenja očiju, bubrega i kardiovaskularnog sustava.[30]

2.1.4 Dijagnoza šećerne bolesti

Desetljećima se dijagnoza šećerne bolesti temelji na mjerenju glukoze u plazmi natašte ili na temelju rezultata testa oralnog opterećenja glukozom (OGTT, engl. *oral glucose tolerance test*). Kriteriji prihvaćeni od strane Američke udruge za šećernu bolest (ADA, *American Diabetes Association*) postavljaju dijagnozu šećerne bolesti pri koncentraciji glukoze u plazmi ≥ 7 mmola/L izmjerenoj natašte. Smatra se da je pacijent natašte ako nije imao energijski unos najmanje 8 sati. Glikemija ≥ od 11,1 mmol/L u drugom satu OGTTa također dijagnosticira šećernu bolest. Test opterećenja glukozom treba biti izveden prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije sa 75 g glukoze otopljene u vodi.

Glikirani hemoglobin (HbA1c) je široko prihvaćen pokazatelj kronične glikemije. Dobro korelira s prosječnom koncentracijom glukoze u plazmi u proteklih 3 mjeseca. S obzirom na napredak u standardizaciji i kvaliteti laboratorijskih testova, razina HbA1c ≥ 6,5 % određena referentnom metodom odobrenom od strane NGSP *(National Glycohemoglobin Standardization Program*) prihvaćena je kao dijagnostički kriterij šećerne bolesti.[26] Glukoza u plazmi ≥ 11,1 mmol/L otkrivena slučajnim uzorkom u pacijenata s klasičnim simptomima hiperglikemije ili hiperglikemijske krize također je dovoljan kriterij za dijagnozu šećerne bolesti. U tablici 2 navedeni su dijagnostički kriteriji šećerne bolesti.

Tablica 2: Dijagnostički kriteriji šećerne bolesti, modificirano prema referenci [26]

HbA1c ≥ 6,5% prema referentnoj standardiziranoj metodi
ILI
Glikemija na tašte ≥ 7 mmol/L Glikemija na tašte je definirana kao neuzimanje kalorija barem 8 sati
ILI
Koncentracija glukoze u plazmi ≥ 11,1 mmol/L nakon 2 sata u OGTTu. Test treba biti izveden prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije sa 75 g glukoze otopljene u vodi
ILI
Koncentracija glukoze u plazmi ≥ 11,1 mmol/L otkrivena slučajnim uzorkom u pacijenata s klasičnim simptomima hiperglikemije ili hiperglikemijske krize

HbA1c - glikirani hemoglobin
OGTT - engl. *oral glucose tolerance test*

2.2 Poremetnje lipidograma u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2

U fiziološkom smislu lipidima smatramo masti koje se apsorbiraju probavom iz hrane ili se sintetiziraju biokemijskim fiziološkim procesima u jetri. Kolesterol je sveprisutna gradivna tvar staničnih membrana, mnogih hormona, steroida, žučnih kiselina i signalnih molekula. Kolesterol koji dospije do tankog crijeva dvostrukog je podrijetla: iz hrane (50% se apsorbira, a ostatak izlučuje stolicom), te iz žuči, u obliku soli žučnih kiselina. Djelovanjem enzima reduktaze (HMG-CoA reduktaza) na osnovni prekusor kolesterola 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim-A, nastaje mevalonska kiselina. Slijedom niza reakcija iz mevalonske kiseline nastaje kolesterol. Neprekidno kruženje kolesterola i žučnih kiselina između tankog crijeva i jetre odvija se enterohepatičkom cirkulacijom.

Uloga triacilglicerola je pohranjivanje energije u adipocitima i mišićnim stanicama. Hidrofobnost te time i posljedična gotovo potpuna netopljivost u krvi, uvjetuje njihov transport u sklopu lipoproteina, kuglastih čestica. Na površini lipoproteina nalaze se apoproteini, ligandi i kofaktori enzima koji obrađuju lipoproteine. Omjer lipida prema proteinima u česticama razvrstava ih po veličini i gustoći. Glavna karakteristika dislipidemije u šećernoj bolesti jest povišena razina lipoproteina male gustoće (LDL) i vrlo male gustoće (VLDL), što je posljedica njihove pojačane sinteze, ali i smanjenog katabolizma triacilglicerola iz sastava VLDL-a i hilomikrona. Aktivnost enzima lipoprotein lipaze koji igra značajnu ulogu u metabolizmu triacilglicerola smanjena je u osoba s loše reguliranom

šećernom bolešću tipa 2.[32] Povećana razina triacilglicerola, koja je često vidljiva u oboljelih od šećerne bolesti, podiže razinu supstrata za transportni protein kolesterol-estera, te se tako smanjuje razina HDL zaštitnih čestica. Pojačana jetrena produkcija VLDLa je odgovor na povećanu razinu masnih kiselina uslijed smanjenog unosa masnih kiselina u poprečno prugaste mišiće i povećane ponude masnih kiselina iz masnog tkiva (pretilost centralnog tipa).

Dislipidemija u šećernoj bolesti nije karakterizirana vrlo visokom razinom LDLa, no te čestice su nešto drugačijih karakteristika. U pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 LDL čestice su manje i gušće, te time imaju i veću sklonost oksidativnim procesima, što ubrzava aterosklerotske procese na krvnim žilama.[32] Visoke razine lipoproteina male gustoće (LDL) i niske razine lipoproteina velike gustoće (HDL) predstavljaju, stoga, vodeće čimbenike rizika aterosklerotske bolesti. HDL čestice mogu se rasčlaniti na podskupine HDL 2 i HDL 3. Podjela je učinjena na temelju veličine čestica i sadržaja apolipoproteina A1 i A2 (HDL 2 ima relativno veću koncentraciju apo A2). Pokazalo se da postoji pet različitih povrsta HDL čestica (2a, 2b, 3a, 3b, 3c), a češće pojavljivanje koronarne bolesti povezano je s prevladavanjem HDL 3b i HDL 3c čestica.[33]

U tablici 3 navedene su karakteristike i uloga lipoproteina plazme.

Tablica 3: Karakteristike i uloga lipoproteina plazme, modificirano prema referenci [34]

Karakteristike	**Hilomikroni**	**VLDL**	**LDL**	**HDL**
Gustoća g/mL	< 0,95	0,95 - 1,006	1,019 - 1,063	1,063 - 1,210
porijeklo	crijevo	jetra	krvotok (metabolizmom VLDL-a)	Jetra, crijevo
fiziološka uloga	transport egzogenih triacilglicerola	transport endogenih triacilglicerola	glavni lipoprotein za transport kolesterola	transport kolesterola
aterogenost	0	+	++++	negativna korelacija ateroskleroze
Sastav (%)				
triacilgliceroli	90	60	10	5
kolesterol	5	10	50	20
fosfolipidi	3	20	15	25
proteini	2	10	25	50

2.3 Liječenje šećerne bolesti tipa 2

2.3.1 Nefarmakološki principi liječenja šećerne bolesti tipa 2

Pravilna prehrana (dijetoterapija) i tjelovježba osnova su nefarmakološkog liječenja šećerne bolesti tipa 2. Promjena prehrambenih navika, količine i sastava unesene hrane, kao i podizanje intenziteta i učestalosti tjelesne aktivnosti oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, nesumnjivo donose korist u kontroli bolesti, ali radi raznolikosti i kompleksnosti nefarmakoloških načina liječenja ne postoji jedinstveno riješenje koje bi bilo primijenjivo na sve oboljele. Kontinuirana edukacija takvih osoba ključ je uspjeha.[35]

Dobra nutritivna terapija može reducirati razine HbA1c (glavnog markera uspješnosti regulacije šećerne bolesti) za 1 do 2 %. Kod pretilih pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2, gubitak na tjelesnoj masi već od 5 do 10 % polučuje zdravstvenu korist. Okvirni dnevni energijski unos izračunava se prema indeksu tjelesne mase, koji se potom prilagođava ovisno o stupnju tjelesne aktivnosti. Idealna tjelesna masa u kilogramima koju bi pacijent imao da mu indeks tjelesne mase (ITM) iznosi 22 kg/m^2 (za žene), odnosno 23 kg/m^2 (za muškarce) množi se s 25 kcal/kg (odnosno 105 kJ/kg) i koristi se kao polazna masa koja se povećava s dodatnih 3,5 ili 10 kcal/kg, odnosno 12,6; 21 ili 42 kJ/kg ovisno o stupnju tjelesne aktivnosti (nizak, umjeren, intenzivan), odnosno umanjuje za cca 250 do 500 kcal (1050 do 2100 kJ) u slučaju potrebe za redukcijom tjelesne mase. Preporuka je redukcija tjelesne mase ritmom do 2 kg mjesečno za osobe sa indeksom tjelesne mase od 27 do 35 kg/m^2, odnosno do 4 kg mjesečno za osobe s indeksom tjelesne mase većim od 35 kg/m^2. Konačno, ciljevi redukcije tjelesne mase trebaju biti postavljeni individualno i realistično, a gubitak tjelesne masti treba biti u središtu interesa. "Idealni" indeks tjelesne mase od 25 kg/m^2, za mnoge pretile je nerealan i nedostižan cilj.[34]

Sastav makronutrijenata u prehrani bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 može biti različit, ovisan o individualnim potrebama svakog bolesnika posebno. Ugljikohidrati mogu imati udjel u dnevnom energijskom unosu od 45 do 60 %, i najvažniji su izvor energije u ljudskom tijelu, te se bolesnicima sa šećernom bolešću tipa 2 savjetuje praćenje unosa ugljikohidrata radi bolje prilagodbe medikamentozne terapije, a prednost imaju namirnice s niskim glikemijskim indeksom (mjera relativnog područja ispod krivulje plazmatske razine glukoze poslije uzimanja količine testirane hrane koja sadrži 50 grama glukoze, uspoređivana s područjem ispod krivulje plazmatske razine glukoze nakon uzimanja 50 grama glukoze kao standardne hrane). Također pažnju treba posvetiti dovoljnom unosu prehrambenih vlakana,

najmanje 25 g dnevno, a poželjno je i više. Preporuke iskazane kao energetska gustoća iznose 14 g/1000 kcal. Udjel proteina u dnevnom energijskom unosu može iznositi od 10 do 20 % odnosno od 0,8 do 1,0 g/kg tjelesne mase dnevno. Kvaliteta konzumiranih masti bitnija je od količine, te je preporuka da udjel masti iznosi 20 do 35 % ukupnog energetskog unosa. Preporuka je konzumiranje masnoća bogatih nezasićenim masnim kiselinama, pri čemu treba izbjegavati *trans* masne kiseline. Masti koje sadrže zasićene masne kiseline trebale bi iznositi manje od 7 % ukupnog energetskog unosa. Savjetuje se ograničiti unos kolesterola do 200 mg dnevno, budući da se radi o rizičnoj populaciji, pa je maksimum od 300 mg dnevno, korišten za opću populaciju, dodatno postrožen.[34]

Ne savjetuje se rutinsko uzimanje biljnih preparata i mikronutrijenata (na primjer cimeta ili vitamina D) u svrhu poboljšanja kontrole glikemije. Prema smjernicama Američke udruge za šećernu bolest (ADA, engl-*American Diabetes Association*) potrebne su daljnje kliničke studije za prosudbu.[36]

Tjelesna aktivnost u oboljelih od šećerne bolesti neprijeporno donosi dobrobit i nezaobilazni je čimbenik u kontroli šećerne bolesti, kako poboljšavajući metaboličku kontrolu bolesti na molekularnoj razini, tako pozitivno mijenjajući i cjelokupnu kompoziciju tijela.[37]

Preporuke za aerobnu tjelesnu aktivnost su :

- najmanje 150 min na tjedan umjerene aerobne tjelesne aktivnosti (50 do 70% maksimalno dopuštene frekvencije srca za dob) ili
- 90 min tjedno jake tjelesne aktivnosti (> od 70% maksimalne dopuštene frekvencije srca za dob)

Preporuke za anaerobnu tjelesnu aktivnost su:

- anaerobni trening snage provoditi tri puta tjedno, najmanje 3 serije sa 8 do 10 ponavljanja, uključujući sve velike mišićne skupine [37]

2.3.2 Farmakološki principi liječenja šećerne bolesti tipa 2

Prema svim dostupnim smjernicama za liječenje šećerne bolesti, temeljni lijek za kontrolu glikemije je metformin. U smjernicama stručnih društava i dalje je zastupljen stav postupnog dodavanja i kombiniranja lijekova tijekom liječenja šećerne bolesti tipa 2.[34] Novost u američkim, a i hrvatskim smjernicama za liječenje šećerne bolesti tipa 2 agresivniji je stav prema izboru terapije već prilikom dijagnoze šećerne bolesti, kao i favoriziranje lijekova iz skupine GLP1 agonista (liraglutid) i SGLT2 inhibitora (empagliflozin) kao druge linije terapije, koji su u kliničkim studijama pokazali izrazitu kardiovaskularnu dobrobit za pacijenta.[38] Danas se smatra da je već u trenutku otkrivanja šećerne bolesti, a u slučaju velike koncentracije glukoze u plazmi (> 16,7 mmol/L), odnosno HbA1c > od 10 % potrebno pacijenta odmah liječiti s više lijekova, pa i odmah uključiti inzulinsku terapiju.[36] U slučaju nepodnošenja metformina ili kontraindikacije za primjenu metformina, kao monoterapija mogu se koristiti tiazolidindioni (pioglitazon) i inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze 4, pa i stariji lijekovi iz skupina sulfonil uree. Ako se ne postignu ciljevi liječenja kroz 3 do 6 mjeseci prelazi se na dvojnu terapiju. U tom slučaju metforminu se dodaje jedan od sljedećih lijekova: DPP-4 inhibitor, GLP-1 receptor agonist, inhibitor α-glukozidaze, SGLT2 inibitor, sulfonilurea ili glinid, tiazolidindion, bazalni inzulin. Ako se niti uz ovu terapiju ne postižu ciljevi kontrole bolesti, dodaje se i treći lijek iz gore nabrojenih skupina (trojna terapija). Nepostizanje dobre kontrole bolesti niti uz trojnu terapiju, ili vrlo visoke vrijednosti glikemije već pri otkrivanju šećerne bolesti tipa 2, zahtijevaju uključivanje inzulina u terapiju. U tom slučaju inicijalno se obično primjenjuje bazalni inzulin, rjeđe predmiješani inzulin. Intenzivirana inzulinska terapija po shemi bazal-bolus primijenjuje se u slučaju neuspjeha inicijalne inzulinske terapije.[38]

Primjena lijekova bazirana je na dokazanoj djelotvornosti i sigurnosti svakog pojedinog lijeka, te opravdanosti propisivanja svakom bolesniku ponaosob. Prema rezultatima do sada objavljenih kliničkih istraživanja, prednost valja dati lijekovima čija je primjena povezana s manjim rizikom nastanka hipoglikemija, dobitka na tjelesnoj masi, te koji su pokazali dodatnu kardiovaskularnu dobrobit.[35 38]

Tablica 4: Farmakološka terapija šećerne bolesti tipa 2. Redoslijed dodavanja lijekova u terapiju ovisi o kliničkoj prosudbi za svakog pojedinog pacijenta. Redoslijed navođenja u tablici ne implicira redoslijed uvođenja lijeka u terapijsku shemu. Modificirano prema referencama [35 36]

Monoterapija	Metformin (u slučaju nepodnošenja metformina, pioglitazon ili DPP 4 inhibitor)
Dvojna terapija	Metformin +: • DPP-4 inhibitor • GLP-1receptor agonist • inhibitor α- glukozidaze • SGLT2 inibitor • sulfonilurea i glinid • tiazolidindion. • bazalni inzulin
Trojna terapija	Dvojna terapija +: • DPP-4 inhibitor • GLP-1 receptor agonist • inhibitor α- glukozidaze • SGLT2 inibitor • sulfonilurea i glinid • tiazolidindion. • bazalni inzulin
Inzulinska terapija	Monoterapija, dvojna ili trojna terapija +: • Bazalni inzulin • Kratkodjelujući inzulini • Predmiješani inzulini • Intenzivirana terapija po shemi bazal-bolus

2.4 Liječenje poremetnji lipidograma u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2

2.4.1 Ciljne vrijednosti lipidograma u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2

U cilju smanjenja aterosklerotskog kardiovaskularnog rizika u odraslih osoba, smjernice Europskog kardiološkog društva / Europskog društva za aterosklerozu naglašavaju kontrolu LDL-kolesterola (LDL-KOL) kao središnji cilj.[39] Ciljne razine lipida razlikuju se za svakog pacijenta ponaosob, ovisno o procijenjenom kardiovaskularnom riziku.

1) Osobe s vrlo visokim rizikom :

• dokazana kardiovaskularna bolest invazivnim ili neinvazivnim pretragama, prethodni infarkt miokarda, akutni koronarni sindrom, revaskularizacija koronarnih arterija, ishemični moždani udar

• bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2, bolesnici sa šećernom bolešću tipa 1, oštećenjem ciljanih organa

• bolesnici s umjerenom do teškom bubrežnom bolesti

2) Osobe s visokim rizikom :

• jako izražen jedan od čimbenika rizika (obiteljska hiperkolesterolemija ili nekontrolirana teška arterijska hipertenzija)

3) Osobe s umjerenim rizikom

4) Osobe s niskim rizikom

Iz ove podjele vidljivo je da su oboljeli od šećerne bolesti tipa 2 zapravo osobe s vrlo visokim rizikom za razvoj kardiovaskularnog incidenta, stoga su i ciljevi kontrole poremetnje lipida za takve osobe očekivano stroži (još strožiji u recentnim smjernicama nego ranije). Ciljna vrijednost LDL-kolesterola za osobe s vrlo visokim rizikom je sniženje početne vrijednosti LDL-kolesterola za > 50 %, odnosno spuštanje LDL-kolesterola na < 1,4 mmola/L. Za pacijente visokog rizika ciljna razina LDL-KOL je < 1,8 mmola/L. Osobe s umjerenim rizikom za neželjeni kardiovaskularni događaj trebaju težiti razini LDL-KOL < 2,6 mmola/L. Za osobe s niskim rizikom za kardiovaskularni događaj ciljna koncentracija LDL kolesterola je < 3 mmol/L. Za razinu HDL-kolesterola (HDL-KOL) > 1 mmol/L za muškarce, odnosno 1,2 mmol/L za žene očekuje se smanjenje kardiovaskularnog rizika. Ciljna vrijednost < 1,7 mmol/L za triacilglicerole znači smanjenje kardiovaskularnog rizika kako za muškarce, tako i za žene.[39]

U tablici 5 navedene su ciljne vrijednosti za LDL, HDL-kolesterol i triacilglicerole ovisno o razini kardiovaskularnog rizika.

Tablica 5: Ciljne vrijednosti za LDL-KOL i HDL-KOL, triacilglicerole u osoba ovisno o razini kardiovaskularnog rizika. Modificirano prema referenci [39]

Razina rizika/Lipidi	**LDL-KOL**	**HDL-KOL**	**triacilgliceroli**
Vrlo visoki rizik	< 1,4 mmol/L	Muškarci > 1 mmol/L Žene > 1,2 mmol/L	< 1,7 mmol/L
Visoki rizik	< 1,8 mmol/L		
Umjereni rizik	< 2,6 mmol/L		
Niski rizik	< 3 mmol/L		

2.4.2 Nefarmakološki principi liječenja poremetnji lipidograma u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2

Osobe prekomjerne tjelesne mase s abdominalnim tipom pretilosti, osim što naginju većoj pojavnosti šećerne bolesti tipa 2, češće pate i od poremetnji lipidograma. Iz ovoga je vidljivo da redukcija tjelesne mase smanjenim energetskim unosom uz povećanu potrošnju energije, pridonosi regulaciji lipidograma. Prekomjerna tjelesna masa definira se kao indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 25 do 30 kg/m^2, a adipozitet je definiran kao ITM ≥ 30 kg/m^2. Abdominalna pretilost definirana je kao opseg struka u muškaraca > 94 cm i žena > 80 cm.[39] Ove definicije navedene u ESC/EAS (*European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society*) smjernicama, preuzete su i od strane hrvatskih stručnih društava.[39] Za pripadnike drugih rasa kriteriji su nešto drugačiji. Tako se navodi da se za pripadnike azijskih naroda abdominalnom pretilošću smatra opseg struka > 90 cm, a za žene > 80 cm.[39] Već umjereno smanjenje tjelesne mase od samo 5 do10 % od početne mase ima povoljan učinak na smanjenje kardiovaskularnog rizika. Tome svakako pridonosi redovita tjelesna aktivnost umjerenog intenziteta.[39]

Preporuke o sastavu makonutrijenata, mikronutrijenata, kao i o unosu vlakana za osobe s poremetnjom lipidograma odgovaraju prehrambenim preporukama za oboljele od šećerne bolesti tipa 2. Prihvatljiva je umjerena konzumacija alkohola u količini od 20 g na dan za muškarce, odnosno 10 g na dan za žene.[39]

Inovativni nutricionistički pristupi kontroli poremetnji lipidograma bazirani su ili na promjeni rizičnih prehrambenih navika ili na povećanju konzumacije posebnih "zdravih" dodataka prehrani, odnosno funkcionalne hrane. Ovi takozvani nutraceutici mogu biti korišteni ili kao alternativa ili kao dodatak farmakološkim metodama liječenja poremetnji lipidograma.

U tablici 6 navedeni su dodaci prehrani za koje se u ESC/EAS smjernicama iz 2016. godine navodi da imaju utjecaj na lipidogram. [40]

Tablica 6: Dodaci prehrani koji imaju utjecaja na lipidogram prema ESC/EAS smjernicama. Modificirano prema referenci [40]

Dodatak prehrani	Preporučena količina	Učinak
fitosteroli	2 g/dan	smanjenje ukupnog kolesterola za 7 do 10%, bez učinka na HDL-KOL i triacilglicerole
crvena riža, monakolin	2,5 do 10 mg monakolina	inhibicija HMG-CoA-reduktaze, smanjenje LDL-KOL i triacilglicerola do 20%
proteini soje	zamjena proteina životinjskog porijekla u prehrani	umjereno smanjenje LDL-KOL
topljiva prehrambena vlakna iz zobi i ječma	najmanje 3 g/dan	smanjenje LDL-KOL i triacilglicerola
n-3 nezasićene masne kiseline	2 do 3 g/dan	smanjenje triacilglicerola do 30%, veće doze podižu LDL-KOL

Najzastupljeniji fitosteroli u biljnim uljima, povrću, svježem voću, zrnatoj hrani, mahunarkama i sl. su sitosterol, kampesterol i stigmasterol. Unos sterola ovisi o lokalnim prehrambenim navikama i kreće se od 250 mg/dan u sjevernoj Europi do 500 mg/dan u mediteranskim zemljama. Kompetitivnim mehanizmom tijekom crijevne resorpcije fitosteroli utječu na razinu serumskog kolesterola.[41] Sniženje ukupnog kolesterola za 7 do 10 % postiže se unosom 2 g fitosterola dnevno. [40]

Crvena riža je izvor monakolina, prehrambene boje i pojačivača okusa korištenog u Kini stoljećima. Mehanizam smanjenja koncentracije kolesterola sličan je statinima inhibirajući 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A-reduktazu (HMG-reduktazu). Klinički učinak redukcije LDL-KOL i triacilglicerola do 20% postiže se uzimanjem 2,5 do10 mg monakolina. [40]

Konzumacija topljivih vlakana iz ječma i zobi u količini od 3 g/dan nedvojbeno smanjuje razine triacilglicerola i LDL-kolesterola, za razliku od proteina soje koji pokazuju tek umjereni učinak na smanjenje LDL-kolesterola.[40]

Polinezasićene masne kiseline u farmakološkim dozama od 2 do 3 g dnevno smanjuju razinu triacilglicerola do 30 %, ali u većim dozama mogu povećati razinu LDL-kolesterola. [40]

2.4.3 Farmakološki principi principi liječenja poremetnji lipidograma u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2

U Republici Hrvatskoj odobreno je nekoliko skupina lijekova za regulaciju povećanih koncentracija kolesterola i triacilglicerola u plazmi. To su: statini, fibrati, inhibitori proteina PCSK 9 (engl. *Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*), inhibitori apsorpcije kolesterola u crijevima.

Statini su lijekovi koji smanjuju sintezu kolesterola u jetri kompetitivnim mehanizmom inhibicije aktivnosti enzima HMG-reduktaze. Smanjenje intracelularne koncentracije kolesterola inducira povećanu ekspresiju LDL-receptora na površini hepatocita, te time posljedično povećanu apsorpciju LDL-kolesterola i triacilglicerola iz plazme. Brojne velike kardiovaskularne studije pokazale su da statini značajno smanjuju kardivaskularni rizik i smrtnost u primarnoj i sekundarnoj prevenciji, u oba spola, te u svim dobnim skupinama. Zamijećeno je usporavanje progresije ili čak regresija aterosklerotskih promjena na krvnim žilama.[41] Dijelom se taj učinak može pripisati protuupalnom i anti-oksidativnom učinku statina. Statini imaju umjeren učinak na povećanje koncentracije HDL-kolesterola u plazmi, između 5 i 10 %, ovisno o pojedinom statinu.

Najčešće opisivana nuspojava upotrebe statina su mišićni simptomi, miopatija, uključujući rabdomiolizu. Rabdomioliza je karakterizirana jakom bolnošću zahvaćenih mišića, mišićnom nekrozom, mioglobinurijom i povećanim razinama kreatin-kinaze (CK, engl. *Creatine Kinase*) u plazmi kao laboratorijskim pokazateljem oštećenja poprečno prugastih mišića. Umjereno povećanje katalitičke koncentracije alanin-aminotransferaze (ALT, engl. *Alanine Aminotransferase*) primjećuje se u 0,5 do 2% pacijenata koji uzimaju terapiju statinima. S obzirom da je za hepatotoksičnost klinički relevantno trostruko i više povećanje ALT od referentnih vrijednosti, statini se smatraju sigurnim lijekovima za razvoj zatajenja jetre, te se praćenje razine ALT tijekom terapije više ne preporuča rutinski.[40]

Fibrati su agonisti peroksizom-proliferator-aktiviranog receptora-α (PPAR-α, engl *Peroxisome proliferator-activated receptor alpha*). Djeluju preko čimbenika transkripcije u nekoliko koraka regulirajući gensku ekspresiju, te na taj način imaju dobar učinak u smanjenju koncentracije triacilglicerola, kako na tašte tako i postprandijalno. Učinak na

povećanje koncentracije HDL-KOL je umjeren, između 10 do 15 %. Najčešća nuspojava uzimanja ove skupine lijekova su osipi na koži, gastrintestinalne smetnje, miopatije, te podizanje razine jetrenih enzima, upala gušterače te stvaranje žučnih kamenaca.[40]

Inhibitori PCSK 9 su novija skupina lijekova za kontrolu povećanih razina kolesterola. Usmjereni su na inhibiciju stvaranja PCSK 9 (eng: *Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*), bjelačevine uključene u stvaranje LDL-receptora na površini stanične membrane. Povećane razine bjelančevine PCSK 9 smanjuju ekspresiju LDL-receptora na staničnoj membrani, te time povećava koncentraciju cirkulirajućeg LDL-KOL u plazmi. Blokadom stvaranja PCSK 9 pomoću specifičnih monoklonskih antitijela, te time pojačanjem ekspresije LDL-receptora, postiže se dodatno smanjenje koncentracije LDL-KOL i do 60 %, neovisno o upotrebi druge hipolipemijske terapije.[40] Nema značajnijih učinaka ove skupine lijekova na koncentraciju HDL-kolesterola i triacilglicerola. Najčešće prijavljivanje nuspojave ovih lijekova su svrbež na mjestu injiciranja injekcije i simptomi slični gripi.

Inhibitori apsorpcije kolesterola su lijekovi za smanjenje koncentracije kolesterola u plazmi koji inhibiraju apsorpciju kolesterola u crijevima, djelujući u stijenci tankog crijeva na Niemann-Pick C1- slični protein 1 (NPC1L1, engl. *Niemann-Pick C1-Like1*). Na taj način smanjuju dotok kolesterola iz crijeva u jetru, koja posljedično povećava ekspresiju LDL-receptora na površini jetrenih stanica, dodatno smanjujući razinu cirkulirajućeg LDL-KOL. Monoterapijom se postiže učinak smanjenja koncentracije kolesterola za 15 do 22 %. Bez učinka su na apsorpciju nutrijenata topljivih u mastima.[40] Najčešće prijavljena nuspojava ove skupine lijekova je umjereno povećanje katalitičke koncentracije jetrenih enzima i mijalgija.

U slučaju neuspjeha monoterapije statinima, može se propisati terapija kombinacijom statina i fibrata (osim gemfibrozila). Ako se razina triacilglicerola ne uspijeva kontrolirati samo statinima ili fibratima, može se razmotriti dodavanje n-3 nezasićenih masnih kiselina. Ova kombinacija smatra se sigurnom i dobro se podnosi. U tablici 7 navedene su skupine lijekova za regulaciju poremetnji lipidograma odobrene u Republici Hrvatskoj, njihove doze, te njihove najčešće nuspojave.

Tablica 7: Skupine lijekova za regulaciju povećanih koncentracija kolesterola i triacilglicerola odobrene u Republici Hrvatskoj, modificirano prema referenci [39]

Naziv skupine	Mehanizam djelovanja	Doze	Najčešća nuspojava
statini	kompetitivni mehanizam inhibicije HMG-CoA reduktaze	Atorvastatin 10 do 80 mg/dan Rosuvastatin 10 do 40 mg/dan Simvastatin 10 do 80 mg/dan	mijalgija, rabdomioliza, umjereno povećanje razine ALT
fibrati	agonisti PPAR-α	Fenofibrat 160 mg/dan Gemfibrozil 900 do 1200 mg/dan	osipi kože, gastrointestinalne smetnje, povećanje razine jetrenih enzima, mijalgije, upala gušterače, stvaranje žučnih kamenaca
inhibitori PCSK 9	monoklonska antitijela inhibiraju stvaranje PCSK9 povećavajući ekspresiju LDL-receptora na površini stanice	Alirocumab 75 do 150 mg/ 2 tjedna ili 300 mg /4 tjedna	svrbež na mjestu injiciranja, simptomi slični gripi
inhibitori apsorpcije kolesterola	djeluje na stijenci tankog crijeva na Niemann-Pick C1- slični protein 1 (NPC1L1), inhibirajući apsorpciju kolesterola	Ezetimib 10 mg/dan	mijalgija, umjereno povećanje razine enzima jetre

2.5. Prehrambeni portfelj: sjemenke chiae - salbe, mješavina topljivih viskoznih vlakana, američki i korejski crveni ginseng

2.5.1 Sjemenke chie - salbe

Chia (*Salvia hispanica* L.*)* je dvogodišnja biljka iz obitelji metvica (*Labiatae*).[41] Uzgaja se u srednjoj Americi radi sjemenki još od vremena Azteka. Boja zrelih sjemenki može biti crna, siva, bijela, veličine 1 do 2 mm. Oko 95 % je tamnih sjemenki, a bijelih je oko 5%. Nezrele sjemenke su smeđe boje. Azteci su upotrebljavali zrna chie pržena ili mljevena u brašno za tortilje ili pića. Ovojnica sjemenke sadrži polisaharide koji u dodiru s vodom nabubre tvoreći želatinoznu kapsulu koja daje gustoću jelima i pićima sa chiom. Američka Agencija za hranu i

lijekove od 2005. smatra ju hranom, a ne dodatkom prehrani, i nije iskazana nikakva zabrinutost za sigurnost konzumacije. Odlukom Europske komisije 2009/827/EC, sjemenke chiae stavljene su na listu "nove hrane" (*"Novel food"*). Istom odlukom dozvoljeno je miješanje sjemenki chiae u kruh do 5%. Godine 2013. odlukom Europske komisije 2013/50/EU, dozvoljen je dodatak chia sjemenki u pekarskim proizvodima i mješavinama sjemenki u količini do 10%.[42]

Mogući metabolički mehanizmi učinka chia sjemenki proučavan je na animalnim modelima. U mišićima eksperimentalnih životinja zabilježeno je povećanje koncentracije proteina HSP 25 i HSP 70 (engl. *Heat Shock Protein*), povećana koncentracija GLUT-4 transportnog proteina (engl. *Glucose Transporter Type 4*) i povećana koncentracija AMPK (adenozin-monofosfat-kinaze, engl. *Adenosine monophosphate activated protein kinase*). Na taj način dolazi do poboljšanja energetskog metabolizma u mišićima eksperimentalnih životinja. Osim toga uzimanje chia sjemenki modulira učinke enzima CPT-1 (karnitin-palmitoil-transferaze, engl. *Carnitine Palmitoyltransferaze 1*), što ima učinak na energetski metabolizam i signalizaciju u mitohondrijima. Visoki sadržaj n-3 masnih kiselina u chia sjemenkama nema učinka na smanjenje ukupne tjelesne masti, ali ima povoljan učinak na redistribuciju tjelesne masti, smanjujući abdominalnu pretilost u eksperimentalnih životinja. To svakako ima povoljan utjecaj na smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja. Osim toga, dokazano povećanje ekspresije PPAR ima utjecaja na lipogenezu, odnosno popravljanje lipidnog profila.[43]

Sjemenke sadrže od 25 do 40 % masnoća u obliku ulja od čega je 60 % u obliku α-linolenske kiseline (C18:3n-3), a 20% u obliku linolne kiseline (C18:2n-6).[41] Obje ove esencijalne masne kiseline potrebne su ljudskom tijelu za normalnu funkciju. Sadržaj proteina u sjemenkama chie je između 15 do 25 %, ugljikohidrata sadrže 26 do 41 %, prehrambenih vlakana od 18-30%. Sjemenke chie ne mogu se upotrebljavati kao jedini izvor proteina, jer je sadrže lizin - esencijalnu aminokiselinu - u manjoj količini u odnosu na sadržaj u referentnom proteinu. Inačica chie poznatija kao Salba ima više n-3 nezasićenih masnih kiselina nego losos, te više vlakana i proteina od sjemenki lana.[41]

Sjemenke sadrže i visoku razinu antioksidansa. Sastojci chia sjemenki s antioksidativnim učinkom su fenolne kiseline (ružmarinska i kofeinska kiselina), klorogenska kiselina, kvercetin, mircetin, kampferol, karotenoidi, tokoferoli, fosfolipidi. Učinak ovih antioksidanasa očituje se u povećanju ukupnog antioksidativnog kapaciteta, popravljanju učinka antioksidativnih enzima i smanjenju koncentracije slobodnih kisikovih radikala.[43]

2.5.2 Mješavina topljivih viskoznih vlakana

Prehrambena vlakna dijelovi su hrane biljnog podrijetla koji se ne mogu probaviti pomoću enzima gastrointestinalnog sustava čovjeka. Dijele sa na topljiva ili netopljiva u vodi. Vlakna topljiva u vodi su primjerice: pektini, gume, sluzi. Izvor ovih vlakana je voće, zob, ječam, patlidžan, okra, leguminoze. Glavni kemijski sastojak pektina je poligalakturonskakiselina. Vežući na sebe u crijevima mineralne tvari, lipide, žučne kiseline pomažu njihovu ekskreciju, time smanjujući koncentraciju u plazmi.[34] Glavni kemijski sastojci guma su galaktoza i glukuronska kiselina, bitne komponente za stvaranje gela.[34] Učinak topljivih prehrambenih vlakana ovisi kako o količini, tako i o viskozitetu, odnosno reološkim karakteristikama (protoku otopine). Viskozitet je mjera otpora tekućine smicanju i vidljivo je kao otpor izlijevanju. Većina polisaharida topljivih u vodi tvori viskozne otopine, jer u malim koncentracijama molekule polisaharida imaju dovoljno mjesta za slobodan protok. U većim koncentracijama dolazi do preklapanja molekula polisaharida što tvori gelirajući matriks.[44 45] Razgranata vlakna u otopinama ne stvaraju uređene strukture, što im daje svojstvo topljivosti u vodi. Topljivost prehrambenih vlakana u vodi također je posljedica polarnih kemijskih grupa, kao na primjer u pektinu.[46]

Izvor netopljivih vlakana kao što su lignini i celuloza su mekinje, cerealije, kelj, mrkva, klice. U otopini celuloza tvori linearnu semikristalnu strukturu koja sprečava topljivost.[46] Glavna kemijska komponenta celuloze je glukoza, vezana β 1-4 glikozidnim vezama, otpornima na enzim amilazu. Celuloza povećava kapacitet vezanja vode, povećavajući volumen stolice, te time i brzinu pražnjenja crijeva. Lignin je drvenasto vlakno porijeklom iz klica i povrća. Radi se o polimeru fenilpropil-alkohola i kiselina, sa snažnim antioksidativnim učinkom.[34] Topljiva vlakna lakše se fermentiraju nego netopljiva celuloza, najvećim dijelom u debelom crijevu. Fermentacija pomoću anaerobnih bakterija stvara kratkolančane masne kiseline koje su izvor energije. Također se razvija metan i vodik u obliku plinova.[44] Najveći dio fiziološkog učinka prehrambenih vlakana kritično je ovisan o njihovom kapacitetu vezanja vode, na taj način povećavajući viskozitet sadržaja probavne cijevi.[47 48]

Fiziološki učinak prehrambenih vlakana, dakle, temelji se na 4 mehanizma:

1. modulacija bioraspoloživosti staničnih stijenki biljne hrane;

2. učinak prehrambenih vlakana na reološka i koloidna svojstva probavljene hrane;

3. vezivanju fenolnih komponenti, žučnih kiselina, anorganskih iona i probavnih enzima;

4. učinak na sastav mikrobiote debelog crijeva, odnosno modulacija fermentacije u debelom crijevu. [46]

Amorphallus konjack je višegodišnja biljka iz obitelji *Araceae*. Biljka ima podzemnu stabljiku u obliku gomolja, bogatu topljivim prehrambenim vlaknima, poznatijima kao konjack glukomanan.[49] Gomolji ove biljke koriste se tisućama godina u tradicionalnoj medicini i prehrani Jugoistočne Azije. Vlakna ekstrahirana iz gomolja sastoje se od β-1,4-D-manoze i D-glukoze.[50] Mehanizam djelovanja nije posve jasan, ali smatra se da hidracija vlakana utječe na kinetiku, bioraspoloživost nutrijenata, uglavnom usporavajući apsorpciju u tankom crijevu i stimulirajući fermentaciju u debelom crijevu, što može doprinijeti smanjenju koncentracije glukoze i lipida u krvi.[14 51] Vlakna konjacka su sposobna upiti količinu vode ekvivalentnu pedeseterostrukoj vlastitoj masi, na taj način pridonijevši osjećaju sitosti, te usporavajući pražnjenje želuca. Međudjelovanje celulozne građe konjack glukomanana i ksantan gume djeluje sinergistički, u kritičnoj polimernoj koncentraciji rezultira povećanom viskoznošću nekoliko puta većom od svakog vlakna posebno.[52] Posljedično, mješavina viskoznih vlakana ima jedan od najvećih viskoziteta među topljivim vlaknima, otprilike dvostruko veći nego njegove komponente, glukomanan i ksantan, i gotovo šest puta veći od psilijuma.[18]

2.5.3 Američki i korejski crveni ginseng

Korejski crveni ginseng je korijen biljke *Panax ginseng*, dok je američki ginseng korijen biljke *Panax quinquefollius*. Oba su ginsenga botanički bliska i koriste se u medicinske svrhe. Glavna bioaktivna komponenta oba ginsenga su triterpenoidni saponini, odnosno ginsengoidi koji se mogu podijeliti u dvije glavne skupine: protopanaksdioli (PPD) i protopanakstrioli (PPT). Oba ginsenga sadrže slične ginsengoide iako su njihove količine različite. Njihovi biološki odnosno farmakološki učinci su mnogobrojni i protežu se od jačanja imunološkog odgovora, zaštite kardiovaskularnog sustava, učinka na središnji živčani sustav, povećanja osjetljivosti na inzulin i otklanjanja umora do antioksidativnog učinka.[53 54]

U tablici 8 prikazan je tipičan sastav ginsengoida u američkom i korejskom crvenom ginsengu.

Tablica 8: Tipičan sastav ginsengoida u američkom i korejskom crvenom ginsengu, modificirano prema referencama[53 54]

Kemijski sastav	Američki ginseng	Korejski crveni ginseng
Ukupni ginsengoidi	40 do 60 g/kg	20 do 40 g/kg
Glavni ginsengoidi	Rb1, Re, Rd	Rb1, Rg1, Rb2
Pseudoginsengoidi F11	1 do 2 g/kg	0
Ginsengoid Rf	0	1 do 2 g/kg
PPD / PPT	> 2	< 2
Rb1 / Rg1	> 5	< 5
Rg1 / Rea	< 1	> 1
Rb2 / Rc	< 0,4	> 0,4

PPD - protopanaksdioli

PPT - protopanakstrioli

2.6. Učinak pojedinačnih komponenti prehrambenoga portfelja na kardiovaskularne čimbenike rizika

2.6.1 Učinak sjemenki chiae - salbe na kardiovaskularne čimbenike rizika

Visoki sadržaj polinezasićenih masnih kiselina, biljnih proteina, prehrambenih vlakana, vitamina, mineralnih tvari i bioaktivnih tvari u sjemenkama chiae upućuje na mogući pozitivan učinak ovog cjelovitog zrna na kardiovaskularne čimbenike rizika kao što su neosjetljivost na inzulin, profil lipida u serumu, postprandijalna glikemija, tjelesna masa, arterijski tlak markeri upale.[55] Smanjenje tjelesne mase, te smanjenje koncentracije ukupnog kolesterola, ali i rast LDL-kolesterola zabilježeno je u 12 tjednoj studiji provedenoj na 26 muškaraca i žena u dobi od 45 do 55 godina, koji su dobivali 35 g brašna od chia sjemenki dnevno.[56] Smanjenje postprandijalne glikemije postignuto je u studiji provedenoj na 13 zdravih dobrovoljaca koji su dobivali kruh pomiješan s 0, 7, 15 ili 24 g chia sjemenki.[57] Randomizirani dvostruko slijepi pokus na 62 pretila ispitanika u dobi od 49 do 75 godina, uz intervenciju s 25 g cjelovitih sjemenki chiae dnevno ili 25 g mljevenih chia sjemenki dnevno, pokazao je da nije bilo utjecaja na kompoziciju tijela, pokazatelje upale i arterijski tlak u grupi koja je dobivala cjelovito zrno. Zabilježene su povećane razine α-linolenske (ALA, engl. *alpha linolenic acid*) i eikozapentaenske kiseline (EPA, engl. *Eicosapentaenoic Acid*, C20:5n-3) u grupi koja je dobivala mljevene sjemenke.[58] Randomizirano dvostruko slijepo istraživanje na 67 ispitanika starosti 20 do 60 godina, uz suplementaciju 4 g chia sjemenki pomiješanih sa zobenim, sojinim i palminim prahom, otopljeno u 250 mL vode 2 x dnevno,

ukazuje na smanjenje koncentracije triacilglicerola, C reaktivnog proteina i smanjenje neosjetljivosti na inzulin.[59] U serumu deset žena u menopauzi koje su dobivale 25 g sjemenki chiae na dan, zabilježena je povećana koncentracija ALA i EPA.[60] Jednostruko slijepo istraživanje na 76 pretilih ispitanika koji su konzumirali 25 grama chia sjemenki u 250 mL vode 2 x dnevno bilo je bez utjecaja na pokazatelje upale, kompoziciju tijela i arterijski tlak. Zabilježena je povećana koncentracija ALA u serumu ispitanika.[61] Dvostruko slijepo randomizirano istraživanje provedeno na 20 osoba sa šećernom bolešću tipa 2, uz dodatak 37 g mljevenih chia sjemenki dnevno, pokazalo je smanjenje sistoličkog arterijskog tlaka, C reaktivnog proteina, dvostruko povećanje EPA i ALA u serumu.[62] Randomizirana, kontrolirana, ukrižena studija na 15 zdravih ispitanika koji su dobivali naizmjenično 25 g mljevenih chia sjemenki s 50 g glukoze ili 25 g lana s 50 g glukoze ili samo 50 g glukoze, postigla je značajno smanjenje postprandijalne glikemije u odnosu na kontrolnu skupinu, redukciju apetita i prema kontrolnoj skupini i prema skupini koja je dobivala sjemenke lana.[63] Najdulja studija u trajanju od 6 mjeseci provedena je 2017. na 77 pretilih pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2. Intervencija se sastojala od 30 g/1000 kcal hrane po danu. Primarni cilj redukcije tjelesne mase, odnosno opsega struka, postignut je u odnosu na kontrolnu grupu koja je dobivala 36 g zobenih pahuljica/1000 kcal po danu. Također je postignuto smanjenje C reaktivnog proteina kao markera upalnog odgovora organizma.[64]

U tablici 9 navedene su humane studije koje su proučavale utjecaj sjemenki chiae na kardiovaskularne čimbenike rizika.

Tablica 9: Humane studije koje su proučavale učinak sjemenki chiae - salbe na kardiovaskularne čimbenike rizika

Trajanje studije	Ispitivana populacija, oblik studije	Način davanja intervencije	Rezultat	Referenca
12 tjedana	26 muškaraca i žena 45 do 55 god.	35 g chia brašna dnevno	smanjenje tjelesne mase, smanjenje konc. ukupnog kolesterola i povećanje konc. LDL-kolesterola	[56]
120 min	13 zdravih dobrovoljaca, dvostruko slijepo randomizirano istraživanje	50 g kruha sa 0, 7, 15 ili 24 g dodanih chia sjemenki	smanjenje postprandijalne glikemije	[57]
10 tjedana	randomizirani dvostruko slijepi pokus, 62 pretila ispitanika 49 do 75 godina	25 g cjelovitih sjemenki chiae dnevno ili 25g mljevenih chia sjemenki dnevno	bez utjecaja na kompoziciju tijela, pokazatelje upale, arterijski tlak u grupi koja je dobivala cjelovito zrno, povećanje koncentracije α-linolenske i eikozapentaenske kiseline u grupi koja je dobivala mljevene sjemenke	[58]
2 mjeseca	randomizirano dvostruko slijepo istraživanje, 67 ispitanika u dobi od 20 do 60 godina	4 g chia sjemenki pomiješanih sa zobenim, sojinim i palminim prahom, otopljeno u u 250 mL vode 2x dnevno	smanjena koncentracija triacilglicerola, C-reaktivnog proteina, smanjenje neosjetljivosti na inzulin	[59]
7 tjedana	10 žena u menopauzi	25 g mljevenih chia sjemenki dnevno	povećana koncentracija α-linolenske i eikozapentaenske kiseline u serumu	[60]
12 tjedana	jednostruko slijepo istraživanje, 76 pretilih ispitanika	25 g chia sjemenki u 250 mL vode 2x dnevno	bez utjecaja na pokazatelje upale, kompoziciju tijela, arterijski tlak; povećana koncentracija α-linolenske kiseline u serumu	[61]
12 tjedana	dvostruko slijepo randomizirano istraživanje, 20 osoba sa šećernom bolešću tipa 2, 18 do 75 godina	37 g mljevenih chia sjemenki dnevno primješanih kruhu	smanjenje sistoličkog arterijskog tlaka, konc. C-reaktivnog proteina, dvostruko povećanje konc. eikozapentaenske i α-linolenske kiseline u serumu	[62]
120 min	randomizirana, kontrolirana, ukrižena studija, 15 zdravih ispitanika	25 g mljevenih chia sjemenki s 50 g glukoze ili 25 g lana s 50 g glukoze ili samo 50 g glukoze	značajno smanjenje postprandijalne glikemije u odnosu na kontrolnu grupu, redukcija apetita i prema kontrolnoj grupi i prema grupi koja je dobivala sjemenke lana	[63]
6 mjeseci	dvostruko slijepa randomizirana studija, 77 pretilih ispitanika s tipom 2 šećerne bolesti	30g/1000 kcal/dan chia sjemenki	smanjenje tjelesne mase u odnosu na kontrolnu skupinu, smanjenje opsega struka, smanjenje razine C-reaktivnog proteina	[64]

2.6.2 Učinak topljivih viskoznih vlakana na kardiovaskularne čimbenike rizika

Podaci prikupljeni randomiziranim kontroliranim studijama upućuju da uzimanje topljivog viskoznog vlakna konjack glukomanana, poboljšava profil LDL-KOL. Glukomanan povećava masu stolice i izlučivanje žučnih kiselina stolicom, što također pridonosi smanjenju razine cirkulirajućeg kolesterola. Postoje naznake da je taj učinak u konjacka i snažniji nego u drugih topljivih vlakana.[65] Postprandijalno smanjenje koncentracije inzulina radi povećanog viskoziteta crijevnog sadržaja smanjuje sintezu kolesterola u jetri putem smanjenja inzulinom inducirane aktivnosti 3-hidroksi-3-metil-glutaril-konezim A-reduktaze (HMG-CoA-reduktaza).[66] Izravna inhibicija sinteze kolesterola preko povećane sinteze kratkolančanih masnih kiselina proizvedenih fermentacijom crijevnih bakterija, još je jedan mogući mehanizam učinka topljivih vlakana na razinu kolesterola u krvi. Na taj način podiže se koncentracija propionata, što inhibira ugradnju acetata u serumske lipide.[49]

Učinak konjacka na tjelesnu masu je dvojben. Meta-analiza iz 2014. koja je uključila 9 randomiziranih kontroliranih studija, u 8 studija nije pronašla statističku značajnost učinka konjacka na regulaciju tjelesne mase u odnosu na placebo.[67] Meta-analiza iz 2015. provedena na 6 kliničkih randomiziranih studija pokazala je da je pozitivan učinak na tjelesnu masu zabilježen u 3 studije. U jednoj studiji zabilježeno je poboljšanje u više od jednog parametra.[68] Mijenjajući teksturu, strukturu i viskozitet hrane, osim što utječu na osjećaj sitosti, topljiva prehrambena vlakna mijenjaju i brzinu razgradnje i probave škroba sadržanog u hrani. Na taj način utječu na postprandijalne vrijednosti glukoze u plazmi, što je bitan parametar u praćenju regulacije šećerne bolesti. Pokazano je da visoko viskozne mješavine topljivih prehrambenih vlakana, kao što su guar, psylium, glukomanan, β-glukan iz ječma i zobi, imaju najveći učinak na glukozu u plazmi.[48] Glukomanan uzet prije provođenja OGTTa može smanjiti povećanje koncentracije glukoze i inzulina u krvi u odnosu na placebo. U istoj studiji dugotrajno uzimanje glukomanana također je smanjilo koncentraciju LDL-KOL i HOMA (eng: *Homeostasis Model Assessment*) indeksa inzulinske neosjetljivosti, jednostavne metode za procjenu funkcije beta stanica gušterače i stupnja metaboličke neosjetljivosti na inzulin izračunate iz koncentracije glukoze i inzulina natašte.[69] U studiji iz 2003. godine 22 pacijenta, koji nisu koristili standardnu farmakološku terapiju za regulaciju lipida u plazmi, dobivali su 3,6 g/dan konjack glukomanana. U usporedbi s kontrolnom placebo grupom, konjack glukomanana je učinkovito smanjio koncentraciju ukupnog kolesterola u plazmi za 11,1 %, LDL-kolesterola za 20,7 %, omjer ukupnog i HDL-kolesterola za 15,6 %, apoproteina

B za 12,9 %. Nije bilo promjene u koncentraciji triacilglicerola u plazmi, HDL-kolesterola, postprandijalne glukoze i tjelesne mase.[70]

U jednoj ranijoj studiji 72 pacijenta sa šećernom bolešću tipa 2 dobivala su hranu obogaćenu konjack glukomananom tijekom 65 dana. Razine glukoze natašte kao i postprandijalna razina glukoze 2 sata nakon uzimanja bila je značajno manja, kao i razina glikiranog hemoglobina na kraju studije. Osim poboljšanja razine triacilglicerola u plazmi ispitanika, nije bilo značajnije promjene lipidograma.[71]

2.6.3 Učinak američkog i korejskog crvenog ginsenga na kardiovaskularne čimbenike rizika

Usprkos nedostatku čvrstih dokaza, dosadašnja istraživanja upućuju na mogućnost korisnog učinka američkog i korejskog crvenog ginsenga na regulaciju kardiovaskularnih čimbenika rizika u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2. Recentna dvostruko slijepa randomizirana ukrižena studija iz 2018. godine provedena je na 24 pacijenta sa šećernom bolešću. Pacijenti su primali 3 g dnevno američkog ginsenga kroz 8 tjedana. Primarni cilj smanjenja koncentracije HbA1c je postignut. Postignut je i sekundarni cilj smanjenja koncentracije glukoze natašte i inzulina, smanjenja arterijskog tlaka, koncentracije LDL-kolesterola, te omjera LDL/HDL kolesterola.[72]

Meta-analiza iz 2016. godine na 8 studija na pacijentima sa šećernom bolešću tipa 2, koji su kao dodatak terapijskoj shemi uzimali ginseng, proučavala je razinu HbA1c kao primarni cilj. Sekundarni ciljevi su bili razina glukoze u plazmi na tašte, postprandijalni inzulin, HOMA, triacilgliceroli, kolesterol, LDL-kolesterol i HDL-kolesterol. Nije pronađena razlika u razini HbA1c između kontrolne i testne skupine. Dodatak ginsenga poboljšao je glikemiju na tašte, razinu postprandijalnog inzulina i HOMA indeksa. Zabilježena je značajna razlika u razini triacilglicerola, ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola između testne i kontrolne skupine. Nije bilo razlike u razinama HDL-kolesterola.[73]

Šesnaest studija uključenih u drugu meta-analizu iz 2014. godine analiziralo je utjecaj crvenog korejskog i američkog ginsenga na kardiovaskularne čimbenike rizika u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2. Prema rezultatima te meta-analize, ginseng značajno smanjuje razinu glikemije natašte. Iako nije bilo značajnog utjecaja na razinu inzulina natašte, razinu HbA1c ili HOMA indeksa dodatna analiza podgrupa ukazuje na značajno poboljšanje koncentracije HbA1c u studijama s paralelnim dizajnom u odnosu na studije s ukriženim dizajnom.[74]

Studija provedena 2014. godine na 42 pacijenta s dijagnozom predijabetesa (neprimjerena glikemija na tašte) proučavala je učinak dodatka crvenog korejskog ginsenga prehrani 3 puta dnevno kroz mjesec dana. Postignuto je značajno poboljšanje u postprandijalnim vrijednostima glukoze uz povećanje postprandijalnih razina inzulina. U odnosu na kontrolnu grupu, nije bilo razlike u profilu lipida u plazmi, razini glukoze u plazmi natašte i razini inzulina natašte.[75]

Meta-analiza koja je uključivala studije učinka ginsenga na arterijski tlak, uključila je 17 studija, trajanja više od 4 tjedna. Nije pronađen značajan učinak ginsenga na sistolički, dijastolički, srednji arterijski tlak. Stratificirana analiza pokazuje učinak na sistolički tlak u pacijenata s metaboličkim sindromom, prekomjernom tjelesnom masom i šećernom bolešću.[76] U tablici 10 prikazane su karakteristike studija koje su proučavale učinak američkog i korejskog crvenog ginsenga ma kardiovaskularne čimbenike rizika.

Tablica 10: Studije koje su proučavale utjecaj američkog i korejskog crvenog ginsenga na kardiovaskularne čimbenike rizika

Oblik i trajanje studije	Intervencija	Rezultat	Refe-renca
dvostruko slijepa, randomizirana, 8 tjedana	3 g američkog ginsenga/dan	smanjenje konc. HbA1c, smanjenje konc. glukoze i inzulina natašte, smanjenje arterijskog tlaka, LDL-kolesterola, omjera LDL/HDL-kolesterola	72
meta-analiza, 8 studija, 4 do 20 tjedana	0,96 do 13,5 g/dan	nema razlike u razini HbA1c između kontrolne i testne skupine, poboljšanje glikemije na tašte, razina postprandijalnog inzulina, HOMA, smanjenje koncentracije triacilglicerola, ukupnog i LDL-kolesterola, bez promjene koncentracije HDL-kolesterola	73
Meta-analiza, 16 studija, trajanja 4 tjedna i više	nije poznato	smanjenje glikemije natašte, nije bilo utjecaja na razinu inzulina natašte, razinu HbA1c ili HOMA	74
randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, 4 tjedna	2,7 g/dan	poboljšanje postprandijalnih vrijednosti glukoze, povećanje postprandijalnih razina inzulina, bez poboljšanja profila lipida u plazmi, razine glukoze u plazmi natašte i razini inzulina natašte.	75
Meta-analiza, 17 studija, > 4 tjedna	nije poznato	nije pronađen značajan učinak ginsenga na sistolički, dijastolički, srednji arterijski tlak, stratificirana analiza pokazuje učinak na sistolički tlak u pacijenata s metaboličkim sindromom, prekomjernom tjelesnom masom, šećernom bolešću	76

HbA1c - glikirani hemoglobin

HOMA - Homeostasis Model Assessment

2.7. Drugi prehrambeni portfelji u kontroli kardiovaskularnih čimbenika rizika

Mnoštvo je dokaza koji govore u prilog povoljnih učinaka na kontrolu kardiovaskularnih čimbenika rizika pojedinih biljnih pripravaka. Međutim, studije koje su proučavale eventualni sinergistički učinak više biljnih pripravaka istodobno, rjeđe su, budući da je interpretacija rezultata u smislu pripisivanja potencijalnih učinaka pojedinoj komponenti otežana. Mješavina viskoznih vlakana (konjak glukomanan) djeluje na neosjetljivost na inzulin, dok i američki ginseng ima učinka na inzulinsku sekreciju. Time se postiže sinergistički učinak različitim, a komplementarnim mehanizmima na kardiovaskularne čimbenike rizika (kontrola šećerne bolesti, hiperlipidemija, hipertenzija).[77]

Dvadeset pet pacijenata s hiperlipidemijom, kozumirajući prehrambeni portfelj siromašan zasićenim masnim kiselinama, ali obogaćen biljnim sterolima (1,2 g/1000 kcal), proteinima soje (16,2 g/1000 kcal) i viskoznim prehrambenim vlaknima (8,3 g/1000 kcal), te bademima (16,6 g/1000) kroz mjesec dana, postigli su smanjenje koncentracije LDL-kolesterola za 35%, uz smanjenje omjera LDL/HDL-kolesterola.[78] Gubitak tjelesne mase bio je sličan kao i u kontrolnoj grupi. Nije postignuta razlika u vrijednostima krvnog tlaka, HDL-kolesterola i triacilglicerola u serumu.

DASH dijeta (engl. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) mliječno-vegetarijanskog tipa koja sadrži žitarice od cjelovitih zrna, mliječne prozvode s malim sadržajem masti, voće i povrće uz male količine crvenog mesa, u usporedbi s prehrambenim portfeljom koji se sastojao od 9,8 g/1000 kcal viskoznih prehrambenih vlakana, 22,5 g/1000 kcal bjelančevina soje, 22,5 g/1000 kcal orašastih plodova i 0,94 g/1000 kcal biljnih sterola, pokazala se manje učinkovita u smanjenju arerijskog krvnog tlaka. Zabilježeno je i relativno smanjene 10 godišnjeg kardiovaskularnog rizika (*Framingham score*), zahvaljujući relativnom smanjenju koncentracije ukupnog kolesterola, apolipoproteina B i CRPa, bez utjecaja na razinu HDL-kolesterola. [79]

Randomizirana kontrolirana studija trajanja 6 mjeseci iz 2011. godine provedena na 345 pacijenata s hiperlipidemijom, koji nisu imali šećernu bolest i nisu primali terapiju za hiperlipidemiju, ispitivala je učinak prehrambenih portfelja koji su se sastojali od 0,94 g /1000 kcal biljnih sterola, 9,8 g/1000 kcal viskoznih vlakana, 22,5 g/1000 kcal bjelančevina soje, 22,5 g/1000 kcal orašastih plodova. U odnosu na kontrolnu skupinu koja je koristila prehranu

baziranu na mliječnim proizvodima s malom količinom masti i cjelovitim zrnima, voću i povrću, zabilježena je značajno manja koncentracija LDL-kolesterola, te značajna razlika u omjeru ukupnog i HDL-kolesterola u korist prehrambenih portfelja. Nije bilo razlike u razini CRPa. Zabilježena je i nesignifikantno smanjenje sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka.[11] Metaanaliza iz 2018. godine proučila je 7 studija trajanja duljeg od 3 tjedna. Bilo je uključeno 439 ispitanika s hiperlipidemijom, kojima je prehrambeni biljni portfelj (orašasti plodovi, biljni steroli i proteini, mješavina viskoznih vlakana) dodan standardnoj preporučenoj prehrani za hiperlipidemiju. Postignut je primarni cilj smanjenja koncentracije LDL-kolesterola za približno 17%. Sekundarni ciljevi smanjenja apolipoproteina B, ukupnog kolesterola, triacilglicerola, sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka, C reaktivnog proteina, te procijenjeni ukupni 10 godišnji rizik koronarne bolesti, bili su značajno povoljniji u usporedi s primjenom samo standarne prehrane za hiperlipidemiju. Nije primjećen učinak na tjelesnu masu i razinu HDL-kolesterola.[80]

2.8. Usporedba prehrambenih portfelja i farmakološke terapije u kontroli lipidograma

Lijekovi i pravilna prehrana dokazali su svoju učinkovitost u reguliranju hiperlipidemije, te time i smanjenju kardiovaskularnog rizika. U pokušaju da se poveća učinkovitost prehrane u kontroli hiperlipidemije iskušani su razni prehrambeni portfelji sastavljeni od funkcionalnih komponenti kao što su prehrambena vlakna, proteini soje, biljni steroli i orašasti plodovi.

Pojedinačno, ove prehrambene komponente smanjuju koncentraciju kolesterola u plazmi za 4 do 7 %.[11]

U studiji provedenoj 2003. godine, 46 zdravih ispitanika s tek nešto povećanim indeksom tjelesne mase (27,6 kg/m^2), podvrgnuto je prehrani s cjelovitim žitaricama i uz mali udjel masnoća koje sadrže zasićene masne kiseline. Nakon mjesec dana pacijenti su dobivali ovu prehranu uz lovastatin 20 mg na dan ili prehrambeni portfelj koji se sastojao od biljnih sterola 1g/1000 kcal, bjelančevina soje 21,4g/1000 kcal, viskoznih prehrambenih vlakana 9,8 g/1000 kcal i 14g/1000 kcal badema. Zabilježeno je smanjenje koncentracije LDL-kolesterola u plazmi po grupama za 2,1%, 30,9 % odnosno 28,6%. Nije primijećena značajna razlika u učinkovitosti smanjenja LDL-kolesterola između ispitanika koji su dobivali istraživani prehrambeni portfelj, odnosno statin.[81]

U sličnoj studiji iz 2005., provedena je usporedba učinkovitosti prehrambenog portfelja sa lovastatinom (statinom prve generacije) na 34 pretila pacijenta s hiperlipidemijom. Pacijenti su dobivali 3 intervencije: prehrana s nezasićenim mastima, nakon mjesec dana ista prehrana uz uključenje 20 mg lovastatina, te nakon daljnjih mjesec dana prehrambeni portfelj koji se sastojao od 1g/1000 kcal biljnih sterola, proteina soje 21g/1000 kcal, 14 g/1000 kcal badema, 10g/1000 kcal prehrambenih viskoznih vlakana iz zobi, ječma, okre, psilijuma i patlidžana. Koncentracija LDL-kolesterola smanjila se za 8,5 % na kontrolnoj prehrani, 33,3 % na kontrolnoj prehrani uz primjenu lovastatina, te 29,6% uz upotrebu prehrambenog portfelja. Nije primijećena značajna razlika u smanjenju LDL-kolesterola primjenom prehrambenog portfelja ili lovastatina.[12]

3. ISPITANICI, MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA

3.1 Ispitanici, oblik i tijek studije

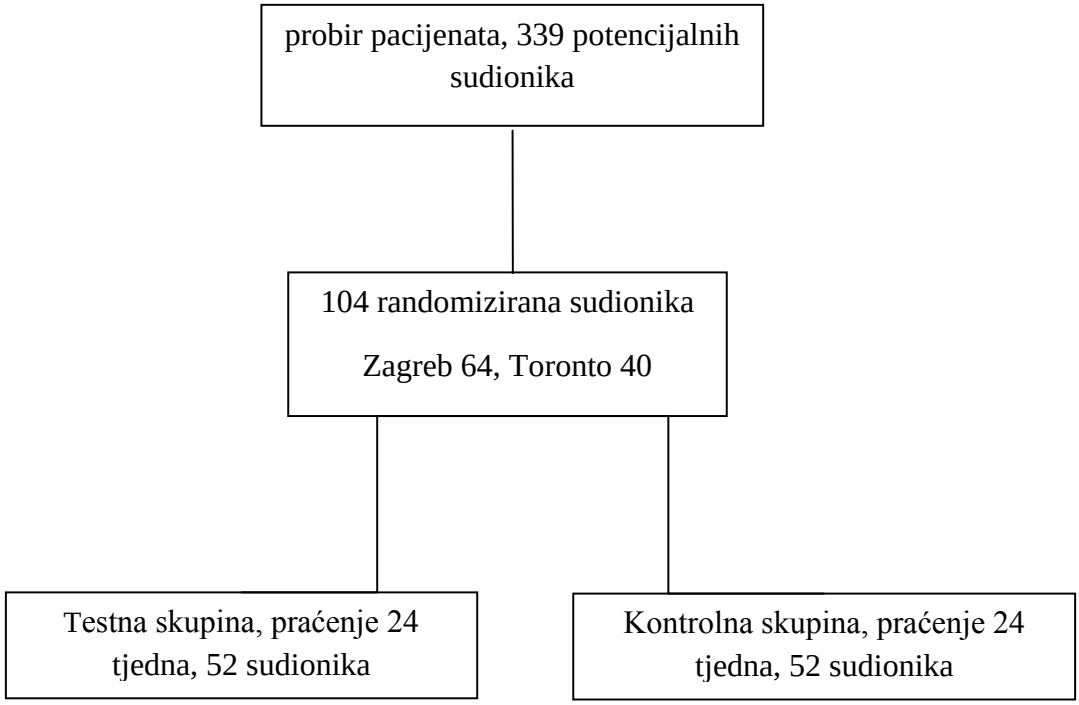
3.1.1 Ispitanici

Nakon inicijalnog probira između 339 potencijalnih sudionika u studiji, randomizirana su 104 pacijenta (52 sudionika u testnoj i 52 sudionika u kontrolnoj skupini) sa šećernom bolešću tipa 2 koji odgovaraju uključnim kriterijima za studiju. U kanadskom istraživačkom centru (Toronto), randomizirano je 40 sudionika, a u hrvatskom centru (Zagreb) randomizirano je 64 sudionika. Potencijalno zainteresirani sudionici u studiji u kanadskom centru probrani su iz postojeće baze podataka pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2. Inicijalno su bili trijažirani prema uključno/isključnim kriterijima, te su nakon toga bili pozvani na informacijski razgovor o studiji koji se odvijao u malim grupama (3-10 sudionika). U Sveučilišnoj klinici "Vuk Vrhovac" potencijalni sudionici bili su trijažirani među pacijentima Klinike koji su dolazili na redovite dijabetološke kontrole. Trijažirani su prema uključno/isključnim kriterijima studije. Informacijski razgovor, te potpisivanje studijske dokumentacije obavljeno je u individualnom razgovoru sa svakim sudionikom.

Uključni kriteriji su: muškarci i žene u dobi od 40 do 75 godina, indeksa tjelesne mase manjega od 35 kg/m^2 i s dijagnozom šećerne bolesti tipa 2 postavljenom najmanje 6 mjeseci prije randomizacije; HbA1c (glikirani hemoglobin A1c) između 6,3 % i 8,5 % u trenutku probira, liječeni dijetom i/ili oralnim lijekovima za kontrolu glikemije, s terapijom nepromijenjenom najmanje 3 mjeseca prije početka studije, sa stabilnom tjelesnom masom unutar 5 % u zadnja 3 mjeseca prije randomizacije. Nema ograničavajućih kriterija s obzirom na broj i vrstu oralnih hipoglikemika, antihipertenziva ili antilipemika.

Isključni kriteriji su: maligne bolesti, nepodnošenje jednog od dodatka prehrani, inzulinska terapija, anamneza velikih kardiovaskularnih događaja (moždani udar, infarkt miokarda), gastrointestinalna, jetrena i bubrežna bolest, koncentracija triacilglicerola u serumu > 4,5 mmol/L; hipertenzija drugog stupnja prema JNC (*Joint National Committee*) kriterijima (RR >160/100 mmHg); koncentracija LDL-kolesterola > 3,5 mmol/L; onesposobljenost ili bolest koja zahtijeva stalni medicinski nadzor, uzimanje lijekova ili dodataka prehrani koji mogu

utjecati na primarni ili sekundarni ishod; inhibitori monoamino-oksidaze (MAO), antidepresivi i/ili antikoagulantna terapija; uzimanje više od 2 alkoholna pića na dan, pušenje, trudnoća, žene koje planiraju trudnoću. Na slici 2 pokazan je plan randomizacije sudionika.



Slika 2: Plan randomizacije sudionika u studiji

3.1.2 Oblik studije

Ovo je randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana paralelna studija, provedena u dva istraživačka centra: Kliničkoj bolnici "Merkur", Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma " Vuk Vrhovac", Dugi dol 4a, Zagreb, Hrvatska i Clinical Nutrition and Risk Factor Modification Centre St. Michael's Hospital, 30 Bond Street, Toronto, Ontario, Kanada. Studija je trajala 24 tjedna. Ispitanici su u normalnim životnim uvjetima randomizirani u testnu ili kontrolnu skupinu.

3.1.3 Tijek studije

Dragovoljci koji zadovoljavaju uključne kriterije, te koji su potpisali pristanak, prošli su vizitu probira. Sudionici su bili natašte radi uzimanja antropometrijskih parametara (tjelesna masa, visina, indeks tjelesne mase), mjerenja arterijskog tlaka, uzimanja uzorka krvi.
Testirana je prihvatljivost okusa ispitivanih materijala pomoću vizualne analogne skale od 10 bodova.

Uzorci dodataka prehrani, knjiga recepata i dnevnik simptoma bili su podijeljeni sudionicima prije prve studijske vizite.

Bila je formirana stratifikacijska randomizacijska lista pomoću razine HbA1c (6,3 ≤ 7,3% i > 7,4 do 8,5%) i spola radi osiguranja ravnoteže usporedbe. Dodijeljen je tretman na randomizacijskoj viziti (tjedan 0) za svakog pacijenta posebno.

U uzorcima krvi određena je koncentracija HbA1c, ukupnog kolesterola, HDL- i LDL-kolesterola i triacilglicerola prema protokolu istraživanja. Ponovno uzimanje uzoraka krvi za navedene pretrage bilo je predviđeno u 12 tjednu i 24 tjednu ispitivanja. U 2, 4, 8, 12, 16, 20 i 24 tjednu istraživanja također su uzimane antropometrijske mjere i pregledavan je dnevnik eventualnih simptoma. Opskrba ispitivanim tvarima vršena je u tjednu 0, 2, 4, 8, 12, 16, 20. Kao mjera za praćenje suradljivosti, vraćeni broj kapsula odnosno izvagana količina vraćene mješavine bilježena je u tjednu 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24. Protokol istraživanja prikazan je u tablici 11.

Tablica 11: Protokol istraživanja

Mjerenja	**Probir**	**Tjedni**							
		0	**2**	**4**	**6**	**8**	**16**	**20**	**24**
HbA1c	X	X				X			X
Glukoza u plazmi natašte	X	X				X			X
Inzulin natašte		X				X			X
hs-CRP	X	X				X			X
Lipidi (ukupni, HDL i LDL-kolesterol, triacilgliceroli, apo B)	X	X				X			X
Antropometrija (masa, visina, indeks tjelesne mase)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prehrambene preporuke		X	X	X	X	X	X	X	X
Trodnevni dnevnik prehrane i aktivnosti		X	X	X	X	X	X	X	X
Dnevnik simptoma	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prihvatljivost okusa testiranog dodatka	X		X	X	X	X	X	X	X
Upitnik o kvaliteti života		X							X
Opskrba testnim/kontrolnim dodatkom		X	X	X	X	X	X	X	
Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka		X				X			X
Brzina pulsnog vala		X				X			X
Arterijski tlak	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Suradljivost: broj vraćenih kapsula i masa vraćenog dodatka prehrani			X	X	X	X	X	X	X

3.2 Ispitivani materijali

Opskrbu ispitivanim materijalima (testirani četverodijelni portfelj i kontrola u obliku praha i kapsula) osigurao je kanadski istraživački centar, pokretač i sudionik ove studije (Clinical Nutrition and Risk Factor Modification Centre St. Michael's Hospital, 30 Bond Street, Toronto, Ontario, Kanada). Relevantnu dokumentaciju o fitosanitarnoj i zdravstvenoj ispravnosti intervencijskog i kontrolnog pripravka (praha) i kapsula koja je predočena prilikom odobravanja izvođenja studije, podatke o sastavu dnevne količine testnih i kontrolnih intervencija, nutritivnom sastavu testnih i kontrolnih intervencija na 1000 kcal dnevnog energetskog unosa i sadržaju ginsengoida u kapsulama američkog i korejskog crvenog ginsenga, također je osigurao navedeni kanadski istraživački centar. Materijal je ispitan i odobren za uporabu prema protokolu studije od strane *Therapeutic Product Directorate Health Canada.*

Intervencija u studiji je četverodijelni dodatak prehrani (test) ili vlaknima i kalorijama slična zobena mješavina (kontrola), kao dodatak standardnom liječenju šećerne bolesti tipa 2, preporučenom od stručnih društava. Za sudionike u obje grane istraživanja preporuke o prehrani bile su u skladu s preporukama stručnih društava o prehrani oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.

U testnoj skupini dnevna doza četverodijelnog dodatka bila je: 60 g/dan Salba-Chiae pomiješane s 10 g/dan mješavine viskoznih vlakana, plus 750 mg/dan korejskog crvenog ginsenga (10% Rg_3 odnosno 75 mg, 20% ginsengoida odnosno 150 mg) i 1500 mg/dan ekstrakta američkog ginsenga (10% ginsengoida, odnosno 150 mg) uzimanih u obliku kapsula. U kontrolnoj skupini kao placebo je korištena mješavina zobenih mekinja (26,5 g/1000 kcal, vlakna inulina 12,3 g i maltodekstrina 12,3 g na svakih 1000 kcal dnevnog unosa energije. Kapsule u kontrolnoj grupi sadržavale su 2,25 g/dan pšeničnih mekinja. U tablici 12 navedeni su sastavi dnevne količine testnih i kontrolnih intervencija.

Tablica 12: Sastavi dnevne količine testnih i kontrolnih intervencija.

Intervencija	Dnevna doza	
	Mješavina	**Kapsule**
Test	Mješavina viskoznih vlakana 10 g/dan Salba- Chia 60 g/dan	Američki ginseng 1,5 g/dan Korejski crveni ginseng 0,75 g/dan
Kontrola	Zobene mekinje 26,5 g/1000 kcal Inulin 12,3 g/1000 kcal Maltodekstrin 12,3 g/1000 kcal	Pšenične mekinje* 2,25 g/dan

* Sa okusom ginsenga radi osiguranja slijepe probe

Napomena: Dodaci u kontrolnoj grupi odgovaraju po energiji, količini vlakana i količini proteina testnoj grupi

Dodaci prehrani (mješavina viskoznih vlakana i Salba) i kontrolna mješavina (zobene mekinje, inulin, maltodekstrin) bili su spremljeni u odvojene kontejnere nepropusne za zrak, u tamnoj sobi kontrolirane temperature. Za osiguranje slijepe probe testni i kontrolni dodaci bili su razdjeljeni u porcije od strane osoba koje nisu na drugi način uključene u studiju, u neprozirne vakumirane vrećice koje sadrže dozu ekvivalentnu 550 kcal dnevnog energetskog unosa, označene naljepnicama s neprepoznatljivim kodovima. Američki/korejski crveni ginseng i kontrolne pšenične mekinje bile su kapsulirane u tvrde neprozirne želatinozne kapsule, sadržaja 500 mg i skladištene u tamnoj sobi kontrolirane temperature prema naputcima prozvođača.

Porcije ispitivanih dodataka bile su pakirane u neprozirnim vakumiranim vrećicama u dostatnoj količini baziranoj na prehrambenim potrebama sudionika. Bila je omogućena usmena i pismena informacija i savjet (knjiga recepata) kako uzimati dodatak prehrani (1 odmjerna priložena žlica praha 3x dnevno uz obroke), uključujući i savjet o miješanju s raznim pićima i hranom. Nije bilo vidljivih razlika u okusu, izgledu i mirisu testnih i kontrolnih dodataka prehrani. Kapsule u kontrolnoj grupi imale su okus ginsenga radi sličnosti s testnim kapsulama. Profili ginsengoida u kapsulama američkog i korejskog crvenog ginsenga navedeni su u tablici 13.

Tablica 13: Sastav ginsengoida u kapsulama američkog i korejskog crvenog ginsenga

Ginsengoidi (mg/g)	**Američki ginseng**	**Korejski crveni ginseng**
Rb1	36,76	3,77
Rb2	1,73	1,24
Rb3	4,44	ND
Rg1	2,52	0,57
Rc	10,87	0,99
Rd	10,28	ND
Re	22,03	1,86
Rf	ND	12,3
Rg3	3,77	100
Rh1	ND	4,15

ND - nije detektiran

Nutritivni sastav testnih i kontrolnih intervencija (ispitivanih materijala) na 1000 kcal energetskog dnevnog unosa prikazan je u tablici 14. Dodaci u kontrolnoj grupi odgovaraju po energiji, količini vlakana i količini proteina testnoj grupi.

Tablica 14: Nutritivni sastav testnih i kontrolnih intervencija na 1000 kcal dnevnog energetskog unosa (kapsule isključene).

Nutritivni sastav	Intervencije	
	Test*	**Kontrola****
Energija (kcal)	170	170
Proteini (g)	6,93	4,43
Masti (g)	9,63	2,21
n-3 nezasićene masne kiseline	5,94	-
Ugljikohidrati (g)	15,59	29,35
Vlakna	15,20	15,83
Topljiva	6,35	14,24
Netopljiva	8,85	1,59
Natrij (mg)	-	0,8
Kalcij (mg)	195	20
Kalij (mg)	243	158

*Testni dodatak: 30 g Salbe, 5 g mješavine viskoznih vlakana

**Kontrolni dodatak: 26,5 g zobenih mekinja, 12,3 g inulina i 12,3 g maltodekstrina

Neželjeni učinci dodataka prehrani mogu uključivati gastrintestinalnu nepodnošljivost, simptome kao što su mučnina, povraćanje, grčevi, zatvor, nadutost, podrigivanje. Postupno uključivanje dodataka prehrani tijekom jednog tjedna ograničava rizik neželjenih učinaka. Ispitanici mogu osjetiti blage i prolazne neželjene učinke udružene s upotrebom ginsenga, uključujući mučninu, glavobolju, nesanicu, uznemirenost ili proljev. Očekivana incidencija bilo kojeg od ovih neželjenih učinaka je niska.

3.3 Metode istraživanja

3.3.1 Laboratorijske metode

Sva laboratorijska mjerenja obavljena su u specijalističkom laboratoriju akreditiranom prema međunarodnoj normi *ISO 15189:2012 „Medical laboratories - Requirements for quality and competence“*.

Venska krv uzorkovana je pomoću jednokratnih vakuum-epruveta (Becton Dickinson, SAD) ujutro, nakon prekonoćnog posta u trajanju od najmanje 8 sati. Uzorci seruma za laboratorijske pretrage odvojeni su od stanica nakon koagulacije i centrifugiranja (3000 o/min /10 min).

3.3.1.1 Određivanje ukupnog kolesterola, HDL-kolesterola, LDL-kolesterola, triacilglicerola i visoko osjetljivog CRP (hs CRP)

Ukupni kolesterol, HDL-kolesterol i triacilgliceroli te visoko-osjetljivi CRP (hsCRP) određeni su standardnim laboratorijskim metodama na automatskom analizatoru, koristeći reagense istog proizvođača (*AU680, Beckman Coulter, SAD*), a LDL-kolesterol računski pomoću Freidwaldove jednadžbe:

LDL-kolesterol = Ukupni kolesterol – HDL-kolesterol – Triacilgliceroli/2,2

Koncentracija ne - HDL kolesterola izračunata je pomoću jednadžbe:

ne – HDL-kolesterol = Ukupni kolesterol – HDL-kolesterol

3.3.1.2 Određivanje glikiranog hemoglobina (HbA1c)

HbA1c je izmjeren u punoj krvi s dodatkom K3EDTA kao antikoagulansom, i to turbidimetrijskom imuno-inhibicijskom metodom sljedivom prema IFCC referentnom sustavu, uz izvještavanje rezultata u NGSP (eng: *National Glycohemoglobin Standardization Program*) (%) i SI (fra: *Système international*) (mmol/mol) jedinicama (*HbA1c Gen 3, Cobas Integra 400 Plus, Roche Diagnostic, Švicarska*). Reagensi su istog proizvođača.

3.3.1.3 Određivanje glukoze i Apo-B

Glukoza u venskoj plazmi izmjerena je referentnom metodom s heksokinazom, a Apo B imuno-turbidimetrijskom metodom na automatskom analizatoru, koristeći reagense istog proizvođača (*AU680, Beckman Coulter, SAD*).

3.3.1.4 Određivanje inzulina

Koncentracija inzulina u serumu određena je automatiziranom kemiluminiscentnom imuno-analizom (*Advia Centaur XP, Siemens Healthineers, SAD*), koristeći reagense istog proizvođača.

3.3.2 Određivanje visine, tjelesne mase i indeksa tjelesne mase sudionika istraživanja

Visina sudionika mjerena je pomoću zidnog stadiometra (*Perspective Enterprises, Portage, MI, SAD*). Tjelesna masa bila je izmjerena pomoću vage.
Najčešće upotrebljavano antropometrijsko mjerilo za izračunavanje stanja uhranjenosti jest indeks tjelesne mase (ITM; engl. *Body Mass Index - BMI*).
Izračunava se tako da se tjelesna masa u kilogramima podijeli s kvadratom tjelesne visine u metrima (kg/m^2). Normalna je uhranjenost pri ITM između 18,5 i 24,9 kg/m^2, prekomjernu tjelesnu masa imaju ispitanici s ITM između 25 i 29,9 kg/m^2, a pretili su ispitanici s ITM > 30,0 kg/m^2. ITM izražava samo opće stanje uhranjenost, a ne i način rasporeda tjelesne masti.

3.4. Statistička analiza

U statističkoj obradi podataka korištena je programska podrška *"SAS University Edition"*. Podaci su prezentirani kao SEM (engl. *"Standard Error of the Mean").* Analiza *"Intention to Treat"* provedena je na 104 randomizirana ispitanika. Za nedostajuće podatke primijenjen je pristup multiplih imputacija (PROC MI). Podaci su prvo pretraženi na nedostajuće prediktore koristeći logističku regresiju statusa poznatih podataka kao binarno ovisnu varijablu i popis potencijalnih prediktora kao neovisnu varijablu. Kvantifikacija prikladnosti ocijenjena je pomoću c-statistike. Prema modelu multiple imputacije dodani su nedostajući podaci kao varijable koristeći spol i centar kao istaknuti prediktor. Generirano je i korišteno 5 grupa slučajno uvrštenih vrijednosti, te je analizirano pomoću PROC MIXED i PROC MIANALYZE programskih alata. Primarno su analizirane kovarijance koristeći model miješane procedure s podacima iz 24. tjedna ispitivanja kao varijable odziva i odgovarajuće osnovne varijable kao kovarijacije. Za izračun multiplih krajnjih ishoda primijenjen je Hochbergov postupak.

Sekundarna analiza razlike između tretmana učinjena je pomoću tehnike najmanjeg kvadrata. Razlike između tretmana su izračunate kao promjena od početne vrijednosti koristeći PROC

MIXED programski alat i središnju vrijednost kao kovarijancu. Učinak pojedinog tretmana unutar modela ponovljenih mjera dobiven je korištenjem PROC MIXED alata sa slučajnim uzorkom. Dobivene varijable sa značajnim odnosom tretman / vrijeme dalje su pretraživane na razliku između tretmana u svim vremenskim točkama koristeći Bonfferonijevu prilagodbu za multiple usporedbe. Jednaki pristup korišten je prilikom analize razlika u bazičnim vrijednostima i korištenim lijekovima s obzirom na vrstu tretmana i istraživački centar. Za usporedbu razlika karakteristika i kategorija sudionika istraživanja korišten je Chi^2 test. Da bi se dobio učinak na "a priori" podgrupe s obzirom na primarne i sekundarne ishode, napravljena je eksploratorna analiza, korištena je procedura miješanog modela tehnikom najmanjeg srednjeg kvadrata. Svi modeli su prilagođeni prema centru i bazičnim vrijednostima. Razlika je smatrana statistički značajnom, ako je dvosmjerna p vrijednost bila $< 0,05$.

4. REZULTATI

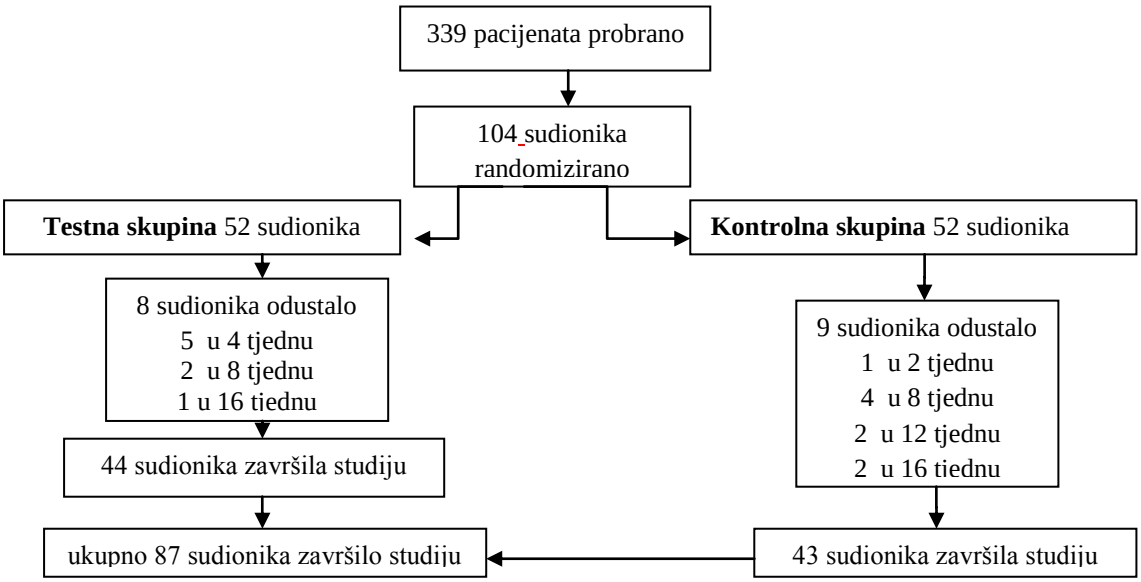
4.1 Sudionici istraživanja

Sukladno uključnim kriterijima, od 339 kontaktiranih potencijalnih sudionika, u studiju je uključeno 104 pacijenta s tipom 2 šećerne bolesti. Randomizirani su na kontrolnu i testnu skupinu. U svakoj skupini bilo je 52 sudionika. U testnoj skupini istraživanje je završilo 44 sudionika. U kontrolnoj skupini istraživanje je završilo 43 sudionika. Ukupno je istraživanje završilo 87 sudionika što je 83,6 % od inicijalnog broja uključenih sudionika.

U testnoj skupini 8 sudionika odustalo je od ispitivanja. Pet ih je odustalo u 4 tjednu (1 radi uvođenja terapije nespojive sa studijom, 2 radi nemogućnosti dolaska na zakazane vizite, 1 radi nuspojava, 1 radi osobnih razloga). Sljedeća 2 sudionika odustala su u 8 tjednu istraživanja radi nuspojava. Jedan sudionik iz testne skupine je izgubljen u 16 tjednu radi nemogućnosti dolaska na zakazane studijske vizite.

Iz kontrolne skupine studiju nije završilo 9 sudionika. Jedan sudionik odustaje u 2 tjednu radi osobnih razloga, četvorica odustaju u 8 tjednu studije (3 radi simptoma opisanih kao nuspojave, 1 radi osobnih razloga). U 12 tjednu studije odustaju dvojica sudionika (1 radi nemogućnosti dolaska na zakazane studijske vizite, 1 radi osobnih razloga). Zadnja 2 pacijenta povučena su iz kontrolne skupine studije u 16 tjednu (1 radi preseljenja, te 1 radi simptoma koji se mogu povezati sa nuspojavama ispitivanog materijala).

Slika 3 prikazuje protok sudionika istraživanja.



Slika 3: Protok sudionika istraživanja

4.2. Osnovne karakteristike sudionika studije

4.2.1 Dob, spol, indeks tjelesne mase i trajanje šećerne bolesti tipa 2

Osnovne karakteristike sudionika istraživanja, dob, spol, indeks tjelesne mase, trajanje šećerne bolesti prikazuje tablica 15.

Tablica 15: Osnovne karakteristike sudionika istraživanja: dob, spol, indeks tjelesne mase, trajanje šećerne bolesti

Karakteristike ispitanika	Testna skupina (n = 52)	Kontrolna skupina (n= 52)	P-vrijednost
Dob (godine)	60 ± 9	59 ± 8	0,63
Spol (broj, %) Muški Ženski	 31 (59,6) 21 (40,4)	 29 (55,8) 23 (44,2)	0,70
ITM (kg/m^2) (srednja vrijednost)	28,7 ± 4,6	29,3 ± 4,0	0,43
Trajanje šećerne bolesti tipa 2 (godine)	10,1 ± 7,4	8,6 ± 5,6	0,24

ITM - indeks tjelesne mase

4.2.2 Koncentracija glukoze u plazmi na tašte, glikirani hemoglobin, profil lipida u serumu - bazične vrijednosti

Početne vrijednosti glukoze u plazmi na tašte, HbA1c i profila lipida u serumu navedene su u tablici 16. Podaci su prikupljeni za 104 sudionika (52 u testnoj skupini i 52 u kontrolnoj skupini) u oba istraživačka centra. Vidljivo je da su svi promatrani parametari izvan ciljnih vrijednosti dobre metaboličke regulacije.

Tablica 16: Koncentracija glukoze u plazmi natašte, glikirani hemoglobin (HbA1c), profil lipida u serumu, osnovne vrijednosti

		Testna skupina (n = 52)	Kontrolna skupina (n= 52)	p
HbA1c	%	7,0 ± 0.5	7,0 ± 0.6	0,91
Glukoza u plazmi na tašte	mmol/L	7,8 ± 1.3	8,3 ± 1,4	0,09
Ukupni kolesterol	mmol/L	4,25 ± 0,79	4,56 ± 0,98	0,08
LDL-kolesterol	mmol/L	2,24 ± 0,63	2,39 ± 0,93	0,38
HDL-kolesterol	mmol/L	1,16 ± 0,24	1,27 ± 0,27	0,03
Triacilgliceroli	mmol/L	1,80 ± 0,99	1,89 ± 0,92	0,61

4.2.3 Primjena peroralnih hipoglikemizantnih lijekova, hipolipemika i antihipertenzivnih lijekova

S obzirom da u dizajnu studije nije bilo ograničenja upotrebe peroralnih lijekova za liječenje šećerne bolesti tipa 2, očekivano su gotovo svi ispitanici i u testnoj skupini i u kontrolnoj skupini koristili peroralna sredstva za regulaciju glikemije. U dizajnu studije nije bilo ograničenja niti u upotrebi lijekova za regulaciju arterijskog tlaka i lipidograma. Hipolipemike u testnoj skupini uzimalo je preko polovice ispitanika, a u kontrolnoj skupini 3/4 ispitanika. Slični podaci zabilježeni su i za upotrebu lijekova za regulaciju arterijskog tlaka. Primjena peroralnih hipoglikemizantnih lijekova, hipolipemika i antihipertenzivnih lijekova prikazana je u tablici 17.

Tablica 17: Primjena peroralnih hipoglikemizantnih lijekova, hipolipemika i antihipertenzivnih lijekova

	Testna skupina (n = 52)	**Kontrolna skupina (n= 52)**	**P-vrijednost**
Peroralni hipoglikemizantni lijekovi (broj, %)	49 (94,2)	49 (94,2)	1,00
Hipolipemici (broj, %)	34 (65,4)	39 (75,0)	0,29
Antihipertenzivi (broj, %)	34 (65,4)	36 (69,2)	0,68

4.2.4 Izmjerene vrijednosti promatranih parametara na početku i na kraju istraživanja

U tablici 18 vidljive su izmjerene vrijednosti promatranih parametara, razlike u vrijednostima promatranih parametara unutar skupina, te između testne i kontrolne skupine na početku i na kraju istraživanja. Tablica je izrađena na temelju podataka prikupljenih na 104 sudionika u istraživanju, osim rezultata za vrijednosti Apo-B koja je izmjerena samo kod 40 sudionika. Jedini statistički značajan rezultat vidljiv je u smanjenju vrijednosti koncentracije HbA1c.

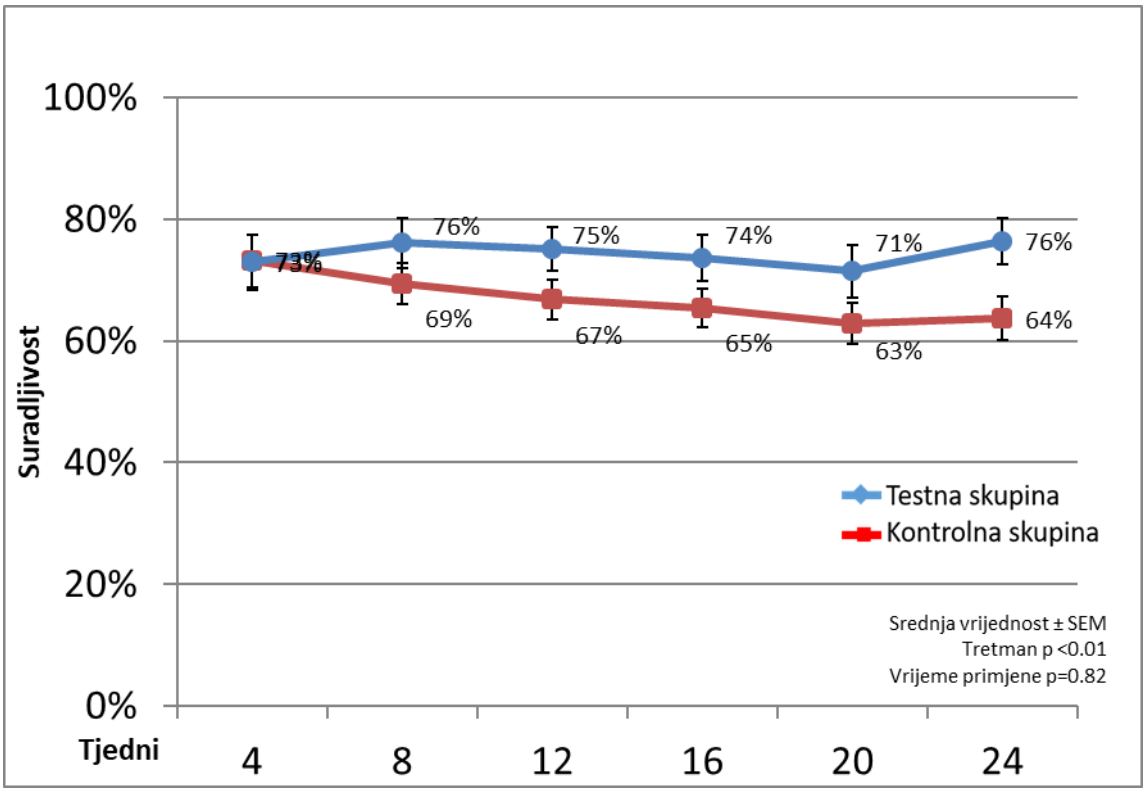
Tablica 18: Izmjerene vrijednosti promatranih parametara, razlike u vrijednostima promatranih parametara unutar skupina, te između testne i kontrolne skupine na početku i na kraju istraživanja (n = 104)

	KONTROLNA SKUPINA Unutar skupine				**TESTNA SKUPINA Unutar skupine**				**Između skupina**	
ISHOD	**Tjedan 1**	**Tjedan 24**	**Razlika**	**P**	**Tjedan 1**	**Tjedan 24**	**Razlika**	**P**	**Razlika**	**P**
HbA1c (%)	7,05 ± 0,08	7,38 ± 0,09	0,35 ± 0,09	**<0,0001**	7,04 ±0,08	7,11 ± 0,09	0,08 ± 0,09	0,38	- 0,27 ± 0,13	**0,03**
LDL kolesterol (mmol/L)	2,33 ± 0,11	2,39 ± 0,09	0,08 ± 0,10	0,44	2,20 ± 0,11	2,30 ± 0,09	0,01 ± 0,10	0,92	- 0,10 ± 0,13	0,44
Ukupni kolesterol (mmol/L)	4,48 ± 0,12	4,53 ± 0,13	0,10 ± 0,14	0,48	4,20 ± 0,12	4,38 ± 0,14	0,04 ± 0,15	0,80	- 0,15 ± 0,21	0,48
Triacilgli-ceroli (mmol/L)	1,89 ± 0,14	1,95 ± 0,16	0,09 ± 0,16	0,61	1,80 ± 0,13	2,07 ± 0,17	0,24 ± 0,17	0,07	0,12 ± 0,24	0,61
HDL-kolesterol (mmol/L)	1,27 ± 0,04	1,27 ± 0,02	0,04 ±0,03	0,14	1,16 ± 0,04	1,22 ± 0,02	0,01 ± 0,03	0,81	- 0,06 ± 0,04	0,15
Ne-HDL-kolesterol (mmol/L)	3,22 ± 0,12	3,26 ± 0,12	0,06 ± 0,13	0,66	3,04 ± 0,12	3,16 ± 0,13	0,03 ± 0,14	0,85	- 0,10 ± 0,19	0,61
Ukupni kolesterol / HDL-kolesterol (mmol/L)	3,68 ± 0.06	3,61 ± 0,09	- 0,08 ± 0,10	0,53	3,79 ± 0,06	3,74 ± 0,09	- 0,02 ± 0,11	0,88	0,12 ± 0,12	0,42
Apo-B (g/L)	0,83 ± 0,06	0,81 ± 0,04	- 0,01 ± 0,05	0,77	0,82 ± 0,06	0,86 ± 0,05	0,04 ± 0,05	0,40	0,05 ± 0,06	0,38
Hs-CRP (mg/L)	2,07 ± 0,29	1,98 ± 0,37	- 0,11 ± 0,40	0,79	2,04 ± 0,28	2,19 ± 0,34	0,12 ± 0,38	0,75	-0,21 ± 0,48	0,63

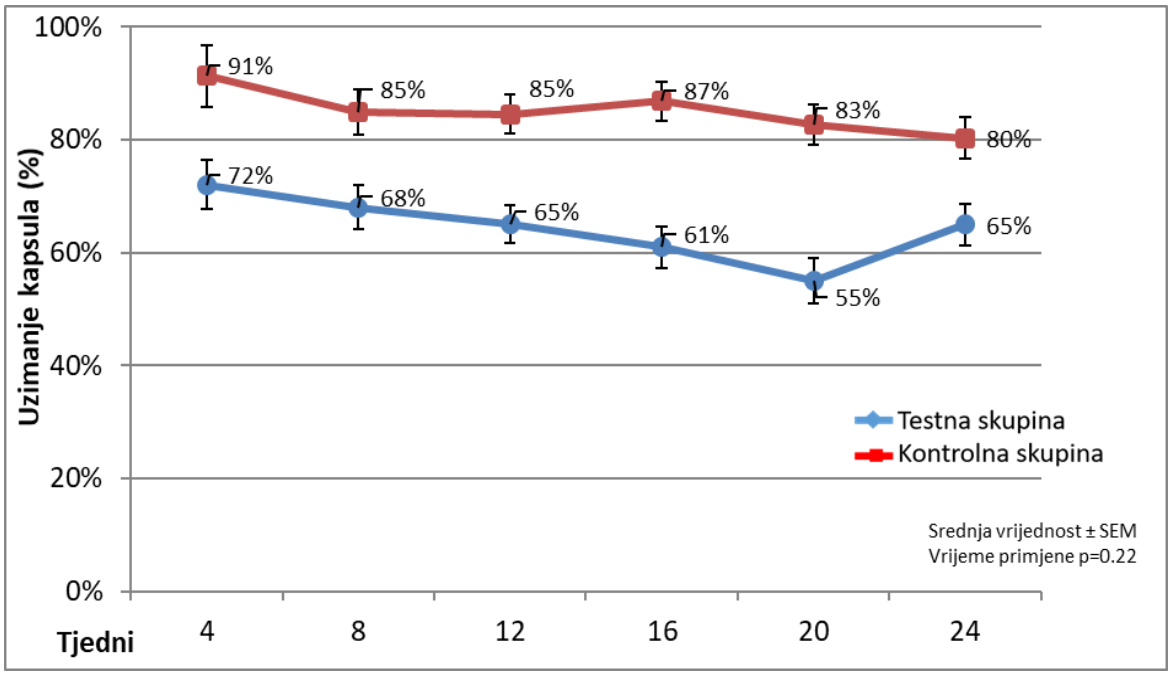
4.3 Suradljivost sudionika istraživanja

Prema dobivenim podacima pacijenti su se dobro pridržavali naputaka o uzimanju ispitivanog materijala. Tijekom trajanja istraživanja nisu zamijećene značajne promjene u količini vraćenog materijala. U odnosu na kontrolnu skupinu, testna skupina bila je suradljivija (75% prema 67% na polovici istraživanja nakon 12 tjedana, te 76% prema 64% nakon 24 tjedna studije). Zabilježen je pad suradljivosti od 9 % u kontrolnoj skupini u odnosu na početak istraživanja, ali to nije bilo statistički značajno. Testna skupina je bila manje suradljiva u uzimanju kapsula od kontrolne skupine tijekom svih 24 tjedna istraživanja. Na početku istraživanja 72 % sudionika testne skupine redovito je uzimalo kapsule, uz postupni pad redovitosti u uzimanju kapsula na 65 % sudionika u sredini te uz isti postotak sudionika koji

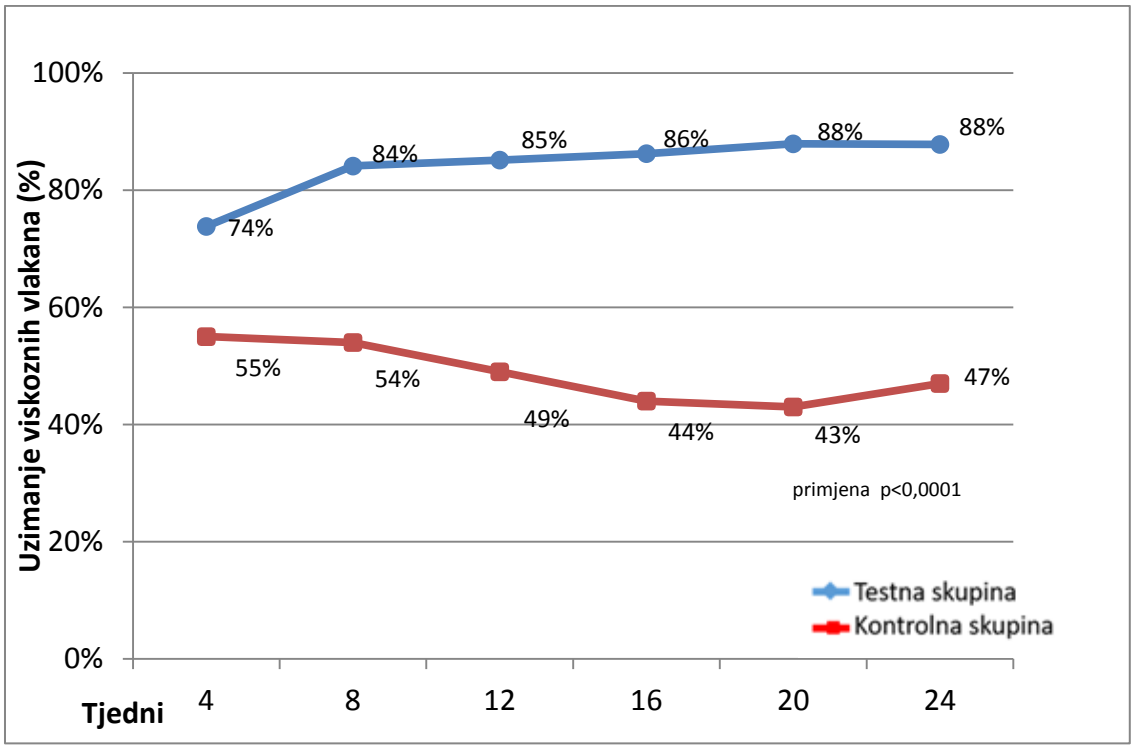
su redovito uzimali kapsule na kraju istraživanja. Obrnuto, kontrolna skupina bila je manje suradljiva u uzimanju mješavine viskoznih vlakana (55 % na početku istraživanja na 47 % na kraju studije). Suradljivost testne skupine u uzimanju mješavine visokoznih vlakana na početku je iznosila 74 %, uz porast suradljivosti na 88 % na kraju istraživanja. Slike 4, 5 i 6 prikazuju suradljivost sudionika istraživanja u uzimanju cijelog testnog i kontrolnog portfelja, postotak uzimanja kapsula i postotak uzimanja mješavine viskoznih vlakana u obje promatrane skupine kroz 24 tjedna praćenja.



Slika 4: Suradljivost sudionika istraživanja u uzimanju cijelog testnog i kontrolnog portfelja



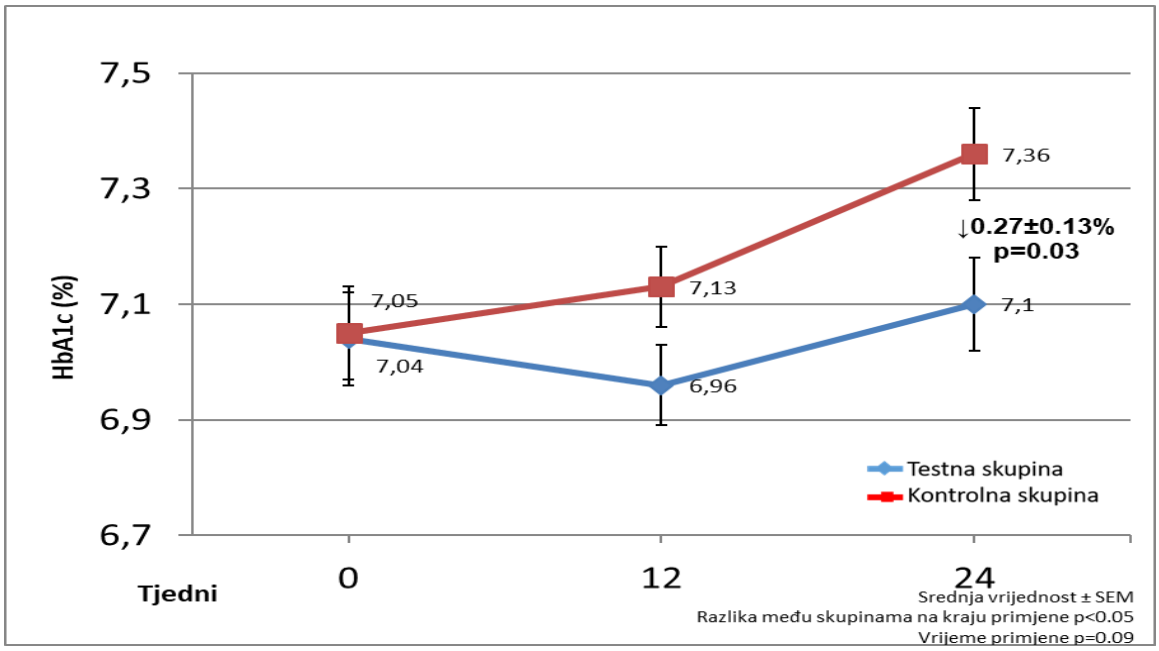
Slika 5: Suradljivost sudionika istraživanja u uzimanju kapsula



Slika 6: Suradljivost sudionika istraživanja u uzimanju mješavine viskoznih vlakana

4.4. Koncentracija glikiranog hemoglobina, HbA1c

Krivulje razine HbA1c testne i kontrolne skupine kao mjere uspješnosti regulacije šećerne bolesti, promatrana za svih 104 sudionika istraživanja, pokazuju jasno razdvanje u korist testne skupine. Na početku istraživanja razina HbA1c je bila gotovo identična (7,05% kontrolna skupina i 7,04% testna skupina). Već nakon 12 tjedana vidljiva je značajno bolja razina HbA1c u testnoj skupini (smanjenje na 6,96%), a u kontrolnoj skupini razina HbA1c iznosila je 7,13%. Nakon 24 tjedna praćenja razlika HbA1c u testnoj skupini u odnosu na kontrolnu iznosila je -0,27±0,13%, p = 0,03 (testna skupina 7,36 %; kontrolna skupina 7,1 %). Analiza razine HbA1c po podskupinama, s obzirom na lokaciju provođenja studije, dob sudionika, spol sudionika, indeks tjelesne mase, trajanje šećerne bolesti tipa 2, početnu razinu HbA1c i broj hipoglikemizantnih lijekova, favorizira testnu u odnosu na kontrolnu skupinu. Na kraju istraživanja zabilježen je statistički značajano manja koncentracija HbA1c u testnoj skupini u odnosu na kontrolnu. Kretanje HbA1c, te analizu po podgrupama pokazuju slika 7 i tablica 19.



Slika 7: Koncentracija glikiranog hemoglobina (HbA1c), n = 104, nakon 24 tjedna primjene ispitivanog prehrambenog portfelja (chia-salba, američki i korejski crveni ginseng, mješavina viskoznih vlakana) u testnoj skupini (n = 52) i placeba (inulin i maltodekstrin) u kontrolnoj skupini (n = 52) ,"intent to treat", prilagođeno prema početnoj vrijednosti

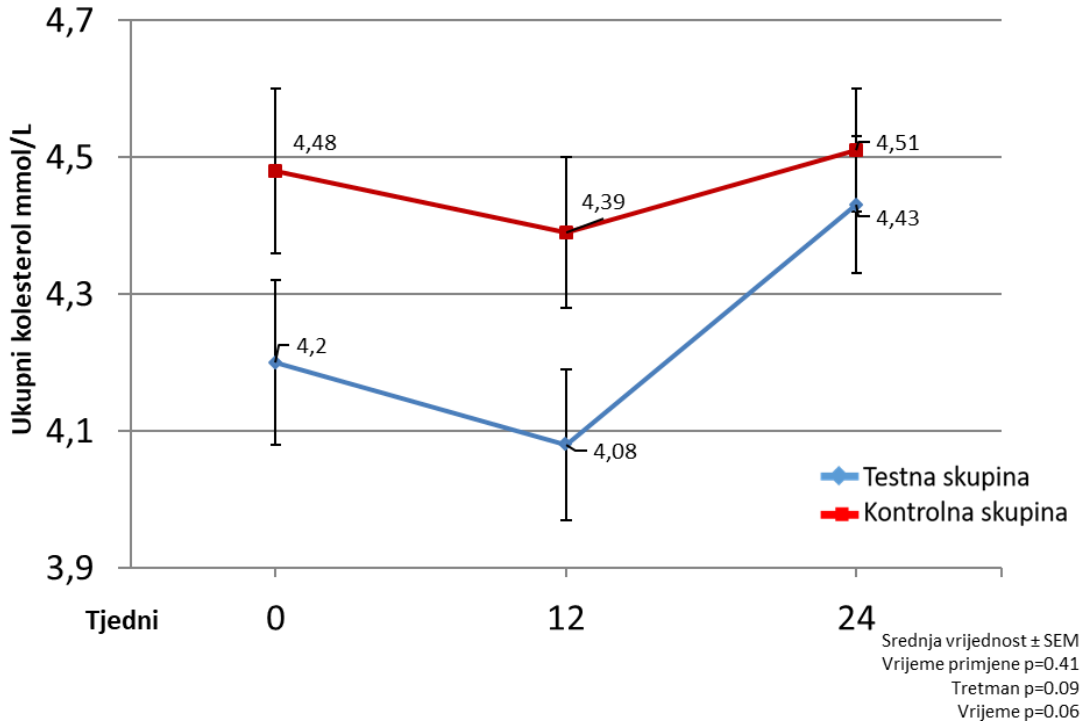
Tablica 19: Analiza HbA1c po podskupinama

Podgrupe	Broj sudionika	Razlika (95%Cls)	p
Ukupno	104	- 0,27	0,03
Centar: Toronto Zagreb	 40 64	 - 0,40 - 0,19	 0,36
Godine < 61 > 61	 51 53	 - 0,23 - 0,36	 0,46
Spol Muški Ženski	 60 44	 - 0,36 - 0,13	 0,34
ITM* (kg/m^2) < 25 25 - 29,9 > 30	 16 43 45	 - 0,41 - 0,33 - 0,15	 0,41
Trajanje šećerne bolesti (godine) < 8 > 8	 49 55	 - 0,27 - 0,29	 0,60
Početni HbA1c (%) < 7 > 7	 55 49	 - 0,03 - 0,56	 0,07
Broj hipoglikemika 1 > 1	 37 67	 - 0,31 - 0,25	 0,54

*ITM - indeks tjelesne mase

4.5 Koncentracija ukupnog kolesterola

Koncentracije ukupnog kolesterola promatrane za svih 104 sudionika u studiji pokazuju smanjenje koncentracije ukupnog kolesterola sa prosječnih početnih vrijednosti od 4,2 mmol/L u testnoj odnosno 4,48 mmol/L u kontrolnoj skupini, nakon 12 tjedana praćenja na 4,08 mmol/L u testnoj, odnosno 4,39 mmol/L u kontrolnoj skupini. Rezultat je povoljniji u testnoj skupini, iako bez statističke značajnosti. Međutim, nakon 6 mjeseci primjene prosječna razina ukupnog kolesterola u testnoj skupini je i veća od početne (4,43 mmol/L). U kontrolnoj skupini koncentracija ukupnog kolesterola na kraju ispitivanja prosječno je iznosila 4,51 mmol/L. Krivulja ukupnog kolesterola u promatranom razdoblju je slična krivulji LDL kolesterola u obje promatrane skupine. Nije bilo statistički značajne razlike u koncentraciji ukupnog kolesterola između testne i kontrolne skupine na kraju istraživanja (Slika 8).

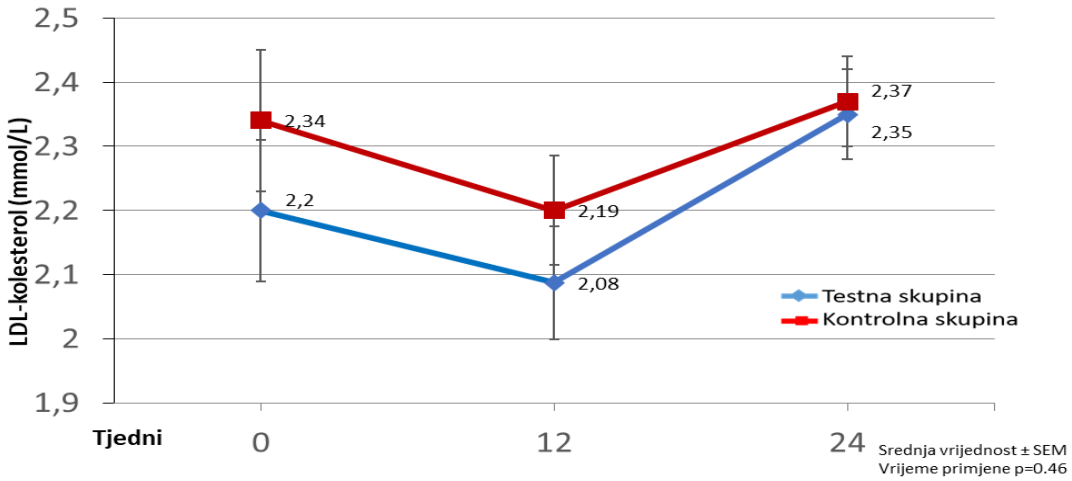


Slika 8: Prosječne koncentracije ukupnog kolesterola, n = 104, nakon 24 tjedna primjene ispitivanog prehrambenog portfelja (chia-salba, američki i korejski crveni ginseng, mješavina viskoznih vlakana) u testnoj skupini (n = 52) i placeba (inulin i maltodekstrin) u kontrolnoj skupini (n = 52), "inteant to treat", prilagođeno prema početnoj vrijednosti

4.6 Koncentracija LDL-kolesterola

Krivulje koncentracije LDL-kolesterola promatrane za svih 104 sudionika u studiji pokazuju smanjenje prosječne koncentracije LDL kolesterola sa početnih 2,2 mmol/L na 2,08 mmol/ u testnoj skupini, odnosno sa 2,34 mmol/L na 2,19 mmol/L u kontrolnoj skupini nakon 3 mjeseca. Međutim, nakon 6 mjeseci primjene izostao je povoljan učinak na prosječnu koncentraciju LDL-kolesterola koja je u obje skupine bila gotovo identična (2,35 mmol/L u testnoj i 2,37 mmol/L u kontrolnoj skupini). Promatrano prema podskupinama ispitanika, povoljan učinak na prosječnu koncentraciju LDL-kolesterola zabilježen je u ispitanika koji su bili mlađi od 61 godinu, muškaraca, izrazito pretilih s indeksom tjelesne mase preko 30 kg/m^2, trajanjem šećerne bolesti manjim od 8 godina, početnom koncentracijom LDL-kolesterola većom od 2 mmola/L, te ispitanicima koji su primjenjivali statine. Promjene prosječne koncentracije LDL-kolesterola u testnoj i kontrolnoj skupini, te u promatranim podskupinama pokazane su na slikama 9 i 10, te u tablici 20.

Na kraju istraživanja nije zabilježena statistički značajna razlika u koncentraciji LDL-kolesterola između testne i kontrolne skupine.

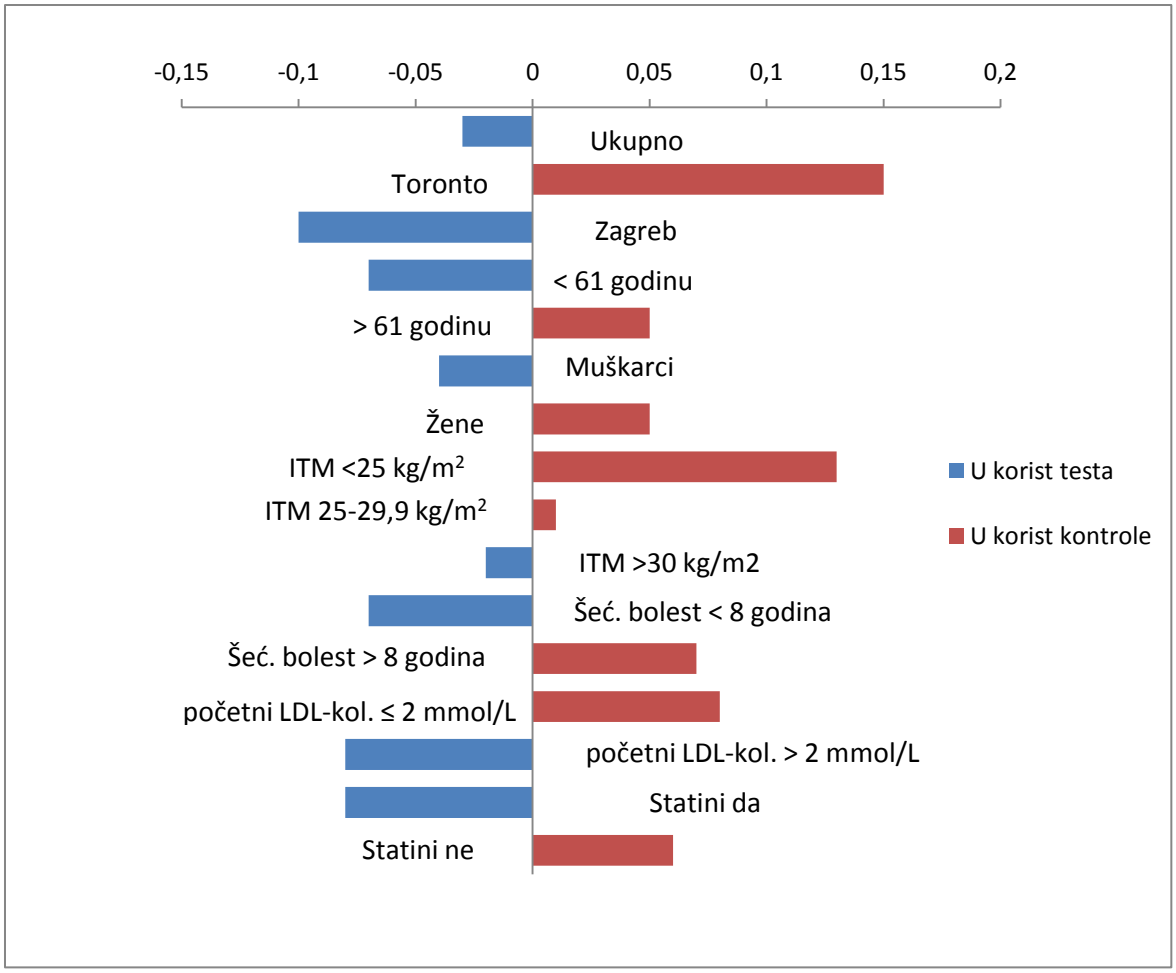


Slika 9: Prosječne koncentracije LDL-kolesterola, (n = 104) nakon 24 tjedna primjene ispitivanog prehrambenog portfelja (chia-salba, američki i korejski crveni ginseng, mješavina viskoznih vlakana) u testnoj skupini (n = 52) i placeba (inulin i maltodekstrin) u kontrolnoj skupini (n = 52), "intent to treat", prilagođeno prema početnoj vrijednosti

Tablica 20: Analiza koncentracije LDL-kolesterola po podskupinama, ("intent to treat", prilagođeno prema početnoj vrijednosti)

Podgrupe	**Broj sudionika**	**Razlika u mmol/L** (95% CI)	**P vrijednost**
Ukupno	104	- 0,03	0,54
Centar:			
Toronto	40	0,15	0,24
Zagreb	64	- 0,10	
Godine			
< 61	51	- 0,07	0,59
> 61	53	0,05	
Spol			
Muški	60	- 0,04	0,37
Ženski	44	0,05	
ITM (kg/m^2)			
< 25	16	0,13	0,58
25 - 29,9	43	0,01	
> 30	45	- 0,02	
Trajanje šećerne bolesti (godine)			
< 8	49	- 0,07	0,49
> 8	55	0,07	
Početna koncentracija LDL-kolesterola (mmol/L)			0,39
≤2	35	0,08	
>2	69	- 0,02	
Statini			
Da	67	- 0,08	0,40
Ne	35	0,06	

CI - eng: *Confidence interval,* interval pouzdanosti



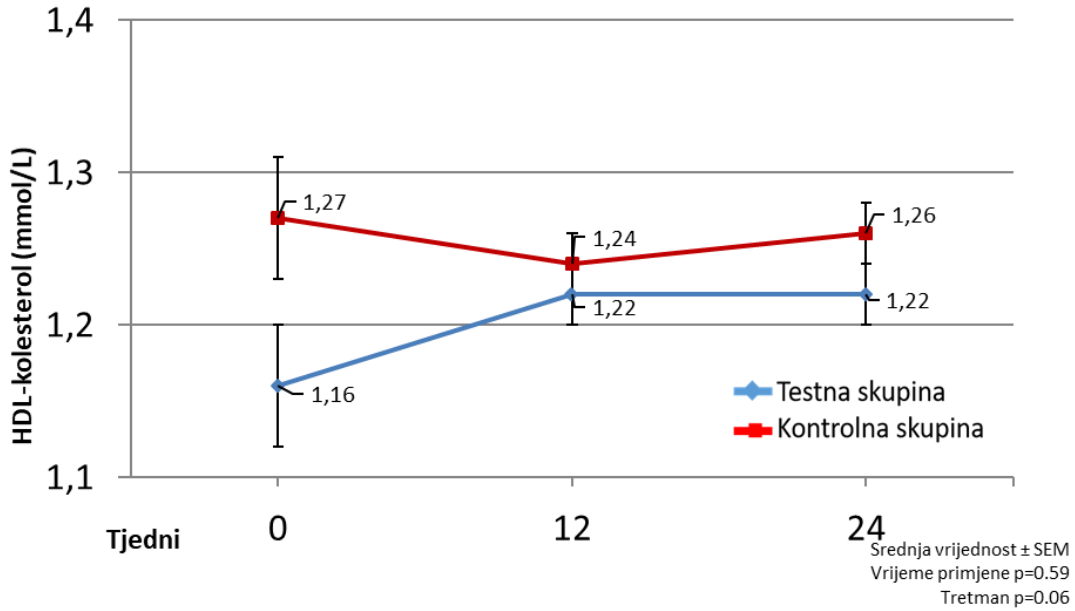
Slika 10: Grafički prikaz učinka na prosječnu koncentraciju LDL-kolesterola po podskupinama, (95 % interval pouzdanosti)

4.7 Koncentracija HDL-kolesterola

Koncentracija HDL-kolesterola promatrana je u svih 104 sudionika studije tijekom 24 tjedna (Slika 11). Početne vrijednosti prosječne koncentracije HDL-kolesterola slične su u obje promatrane skupine, iako nešto manje u testnoj skupini (testna skupina 1,16 mmol/L, kontrolna skupina 1,27 mmol/L). Nakon 12 tjedana studije dolazi do povećanja prosječne koncentracije HDL-kolesterola u testnoj skupini (1,22 mmol/L), te je ta koncentracija ostala nepromijenjena do kraja studije.

Prosječna koncentracija HDL u kontrolnoj skupini na kraju studije je 1,26 mmol /L.

Nema statističke značajnosti u promjeni koncentracije HDL kolesterola između testne i kontrolne skupine na kraju istraživanja.

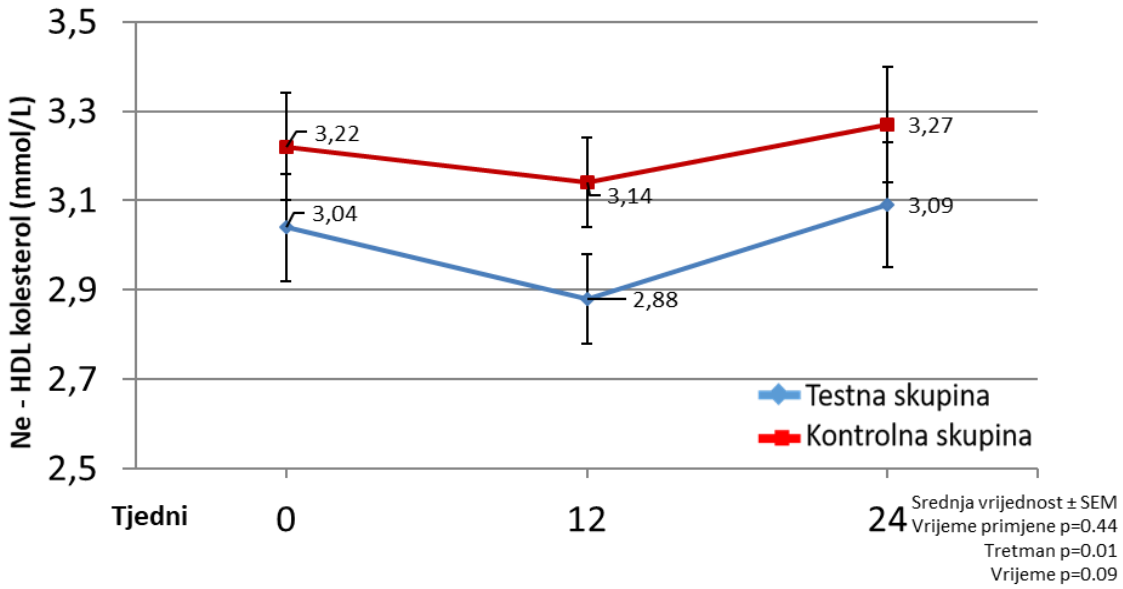


Slika 11: Koncentracija HDL-kolesterola, n = 104, nakon 24 tjedna primjene ispitivanog prehrambenog portfelja (chia-salba, američki i korejski crveni ginseng, mješavina viskoznih vlakana) u testnoj skupini (n = 52) i placeba (inulin i maltodekstrin) u kontrolnoj skupini (n = 52) ("intent to treat", prilagođeno prema početnoj vrijednosti)

4.8 Koncentracija ne-HDL kolesterola

Prosječne izačunate koncentracije ne-HDL kolesterola na početku istraživanja iznosile su 3,22 mmol/L u kontrolnoj skupini, odnosno 3,04 mmol/L u testnoj skupini. Koncentracije ne-HDL kolesterola izračunate su za svih 104 sudionika ispitivanja i pokazuju smanjenje u obje promatrane skupine nakon 12 tjedna istraživanja (2,88 mmol/L u testnoj, odnosno 3,14 mmol/L u kontrolnoj skupini). Nakon kraja istraživanja, u 24 tjednu, izračunate prosječne koncentracije ne-HDL kolesterola su i nešto veće nego početne vrijednosti (3,09 mmol/L testna skupina; 3,27 mmol/L kontrolna skupina).

Na slici 12 prikazane su prosječne koncentracije ne-HDL-kolesterola za svih 104 sudionika istraživanja kroz 24 tjedna. Nije bilo statističke značajnosti u promjeni koncentracije ne-HDL kolesterola između kontrolne i testne skupine na kraju istraživanja.

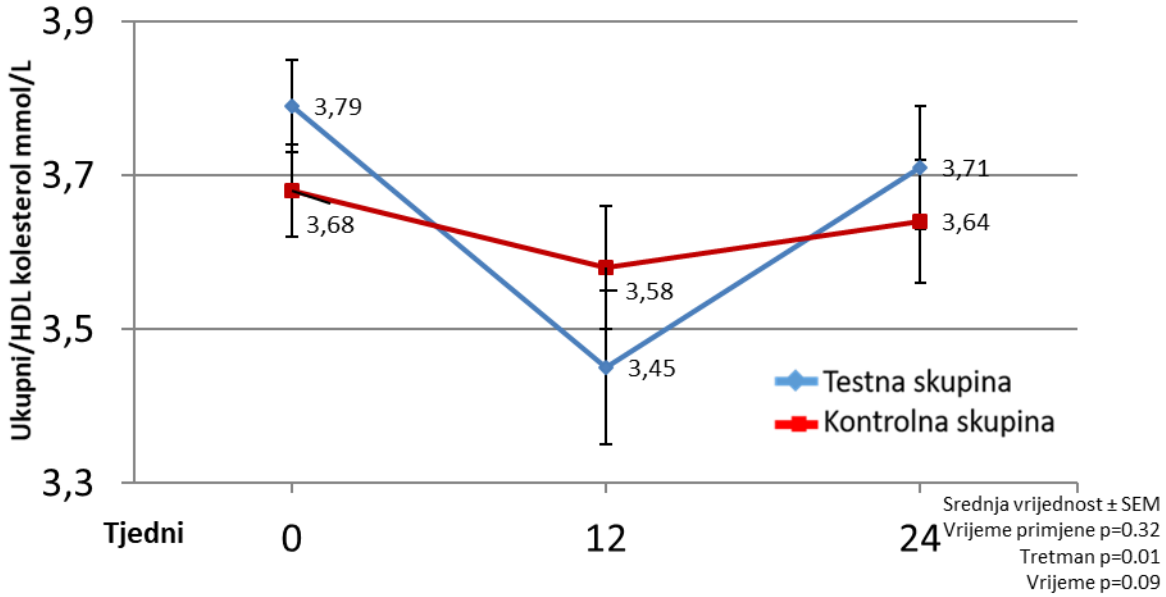


Slika 12: Koncentracija ne-HDL-kolesterola, n = 104, nakon 24 tjedna primjene ispitivanog prehrambenog portfelja (chia-salba, američki i korejski crveni ginseng, mješavina viskoznih vlakana) u testnoj skupini (n = 52) i placeba (inulin i maltodekstrin) u kontrolnoj skupini (n = 52), "intent to treat", prilagođeno prema početnoj vrijednosti

4.9 Omjer koncentracije ukupnog i HDL-kolesterola

Omjer prosječnih koncentracija ukupnog i HDL-kolesterola praćen je na temelju cjelokupnog broja sudionika u studiji (Slika 13). Početna vrijednost omjera prosječnih koncentracija je nešto manja u kontrolnoj skupini (3,68 mmol/L prema 3,79 mmol/L u testnoj skupini) uz značajno smanjenje nakon 12 tjedana ispitivanja na 3,45 mmol/L u testnoj skupini. U kontrolnoj skupini nije zabilježeno značajnije smanjenje vrijednosti (3,58 mmol/L). Nakon 24 tjedna ispitivanja bilježi se povećanje omjera prosječne koncentracije ukupnog i HDL-kolesterola u testnoj skupini gotovo do početnih vrijednosti (3,71 mmol/L). Vrijednost premašuje vrijednosti u kontrolnoj skupini (3,64 mmol/L).

Nije bilo statistički značajne promjene u omjeru prosječnih koncentracija ukupnog i HDL-kolesterola između testne i kontrolne skupine na kraju istraživanja.

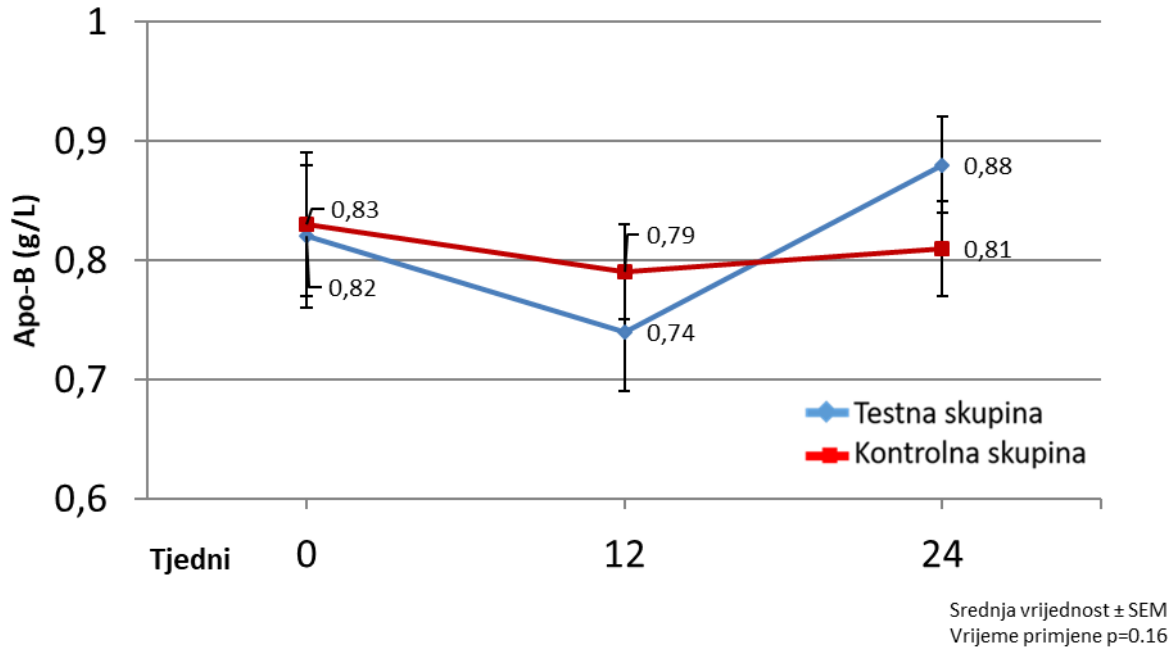


Slika 13: Omjer prosječnih koncentracija ukupnog i HDL-kolesterola, n = 104, nakon 24 tjedna primjene ispitivanog prehrambenog portfelja (chia-salba, američki i korejski crveni ginseng, mješavina viskoznih vlakana) u testnoj skupini (n = 52) i placeba (inulin i maltodekstrin) u kontrolnoj skupini (n = 52), "intent to treat", prilagođeno prema početnoj vrijednosti

4.10 Koncentracija Apo-B

Mjerenje koncentracije apolipoproteina Apo-B iz tehničkih razloga praćeno je samo u 40 sudionika istraživanja (Slika 14). Nakon gotovo identičnih početnih prosječnih vrijednosti u obje skupine (testna skupina 0,82 g/L, kontrolna 0,83 g/L) zabilježeno je smanjenje prosječne koncentracije Apo-B nakon 12 tjedana, nešto više u testnoj (0,74 g/L) nego u kontrolnoj skupini (0,79 g/L). Nakon 24 tjedna, na kraju istraživanja, prosječna koncentracija Apo-B u testnoj skupini pokazuje povećanje iznad početnih vrijednosti (0,88 g/L). Prosječna koncentracija Apo-B u kontrolnoj skupini na kraju istraživanja iznosila je 0,81 g/L.

Nije zabilježena statistička značajnost u razlici koncentracija Apo-B između testne i kontrolne skupine ispitanika na kraju istraživanja.

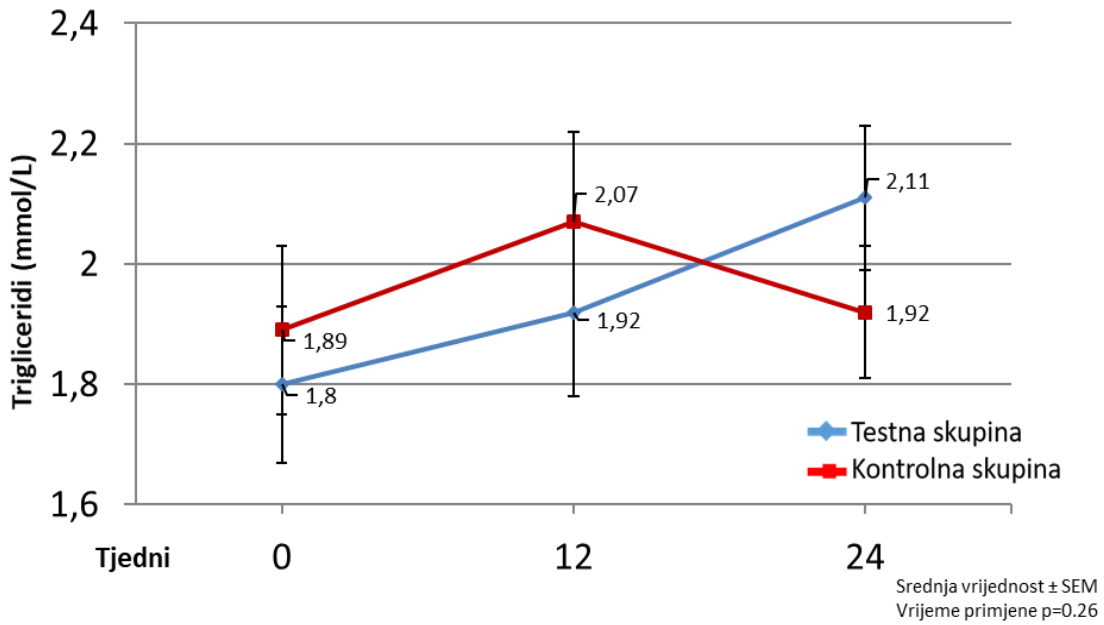


Slika 14: Koncentracija Apo-B, n = 40, nakon 24 tjedna primjene ispitivanog prehrambenog portfelja (chia-salba, američki i korejski crveni ginseng, mješavina viskoznih vlakana) u testnoj skupini (n = 20) i placeba (inulin i maltodekstrin) u kontrolnoj skupini (n = 20), "intent to treat", prilagođeno prema početnoj vrijednosti

4.11 Koncentracija triacilglicerola (triglicerida)

Koncentracija triacilglicerola promatrana je na svih 104 sudionika u studiji (Slika 15). Početna prosječna koncentracija triacilglicerola bila je slična u testnoj (1,80 mmol/L) i kontrolnoj skupini (1,89 mmol/L). Nakon 12 tjedana prosječna koncentracija triacilglicerola u testnoj skupini pokazuje veće vrijednosti od početnih (1,92 mmol/L), ali porast prosječne koncentracije triacilglicerola zabilježen je i u kontrolnoj skupini (2,07 mmol/L). Nakon 24 tjedna prosječna koncentracija triacilglicerola u testnoj skupini (2,11 mmol/L) premašuje prosječnu koncentraciju triacilglicerola u kontrolnoj skupini (1,92 mmol/L).

Nije zabilježena statistička značajnost u promjeni koncentracije triacilglicerola između testne i kontrolne skupine na kraju istraživanja.

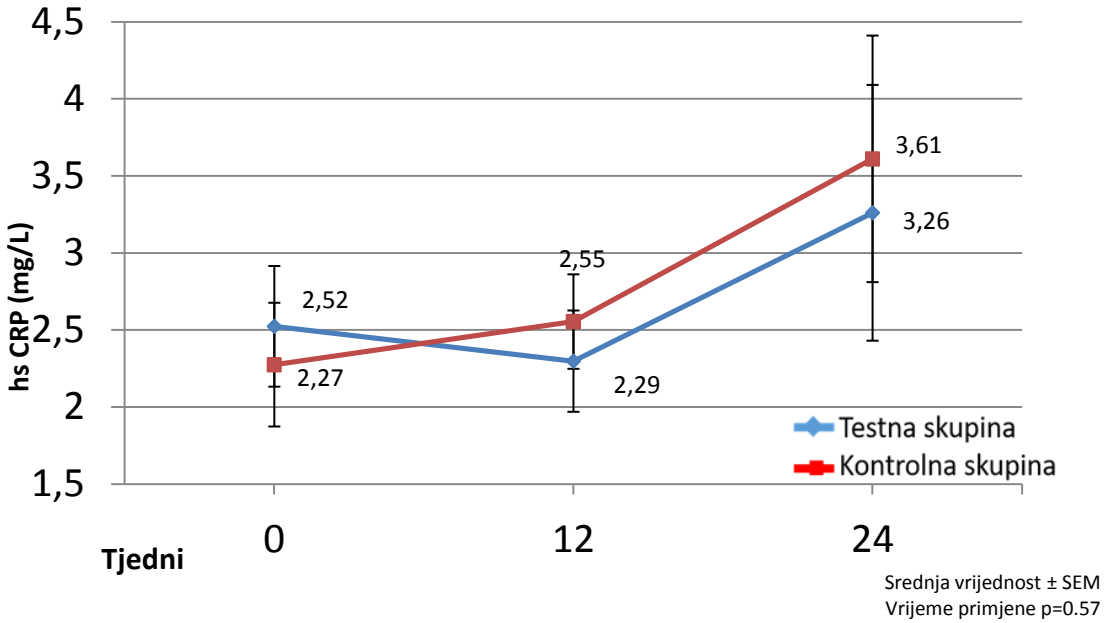


Slika 15: Prosječne koncentracije triacilglicerola (triglicerida), n = 104, nakon 24 tjedna primjene ispitivanog prehrambenog portfelja (chia-salba, američki i korejski crveni ginseng, mješavina viskoznih vlakana) u testnoj skupini (n = 52) i placeba (inulin i maltodekstrin) u kontrolnoj skupini (n = 52), "intent to treat", prilagođeno prema početnoj vrijednosti

4.12 Koncentracija visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina (hs CRP)

Prosječna razina visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina kao pokazatelja upale na početku ispitivanja bila je viša u testnoj skupini (2,52 mg/L) u odnosu na kontrolnu skupinu (2,27 mg/L). Promatrana je cjelokupna ispitivana populacija od 104 ispitanika (Slika 16). Na polovici istraživanja, nakon 12 tjedana vidljivo je da je razina visokoosjetljivog C reaktivnog proteina u padu. U testnoj skupini postignute su manje vrijednosti (2,29 mg/L) nego u kontrolnoj skupini (2,55 mg/L). U kontrolnoj skupini zabilježeno je povećanje koncentracije visokoosjetljivog C reaktivnog proteina, te se to povećanje kontinuirano nastavlja do kraja istraživanja, do vrijednosti od 3,61 mg/L u 24 tjednu. Testna skupina je na kraju istraživanja u 24 tjednu imala manju koncentraciju visoko-osjetljivog C-reaktivnog proteina od kontrolne skupine (3,26 prema 3,61 mg/L), iako je u drugoj polovici istraživanja zabilježeno povećanje prosječne vrijednosti visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina i u testnoj skupini. Nije

zabilježena statistička značajnost u razlici koncentracija hs CRP između testne i kontrolne skupine ispitanika na kraju istraživanja.



Slika 16: Prosječne koncentracije visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina (hs CRP), n = 104, nakon 24 tjedna primjene ispitivanog prehrambenog portfelja (chia-salba, američki i korejski crveni ginseng, mješavina viskoznih vlakana) u testnoj skupini (n = 52) i placeba (inulin i maltodekstrin) u kontrolnoj skupini (n = 52)

5. RASPRAVA

5.1 Usporedba karakteristika studije sa sličnim istraživanjima

U ovoj dvostruko slijepoj randomiziranoj studiji trajanja 24 tjedna, u testnoj skupini istraživanje je završilo 44 sudionika. U kontrolnoj skupini istraživanje je završilo 43 sudionika. Ukupno je istraživanje završilo 87 sudionika što je 83,6% od inicijalnog broja uključenih sudionika. U usporedbi sa sličnim studijama koje su proučavale utjecaj različitih prehrambenih portfelja na kardiovaskularne rizike, provedenima početkom ovog tisućljeća (Jenkins DJ, Kendall CW i suradnici 2003.,2005.), vidljivo je da je ova studija provedena na znatno više ispitanika. Spomenute studije provedene su na svega 25, odnosno 34 ispitanika. Prehrambeni portfelji sastojali su se od 1,2 g biljnih sterola, 8,3 g viskoznih vlakana, 16,2 g proteina soje, 16,6 g badema / 1000 kcal energetskog unosa, odnosno 1 g biljnih sterola, 10 g viskoznih vlakana, 21,4 g proteina soje/1000 kcal energetskog unosa. Sudionici u ovim studijama bile su pretile, inače zdrave osobe s hiperlipidemijom [12 78] Također, duljina trajanja ove studije od 24 tjedna daleko nadmašuje spomenute studije koje su trajale od 1-3 mjeseca.[12 78] Posljednjih godina primjetno je povećanje broja sudionika i duljine trajanja ovakvih studija. Tako je studija Jenkins DJ i suradnika iz 2011. godine tijekom 6 mjeseci trajanja (što je usporedivo sa trajanjem ove studije) uključila 351 zdravog, pretilog, nisko i srednjerizičnog ispitanika za kardovaskularni događaj prema Framingham "score" tablici. Prehrambeni portfelj sastojao se od 0,94 g biljnih sterola, 9,8 g viskoznih vlakana, 22,5 g proteina soje, 22,5 g oraha i kikirikija na 1000 kcal energetskog unosa.[11] Paralelna randomizirana studija Ramprasath VR i suradnika iz 2014. učinjena je također na 351 ispitaniku u trajanju 6 mjeseci. Po karakteristikama rađena je na vrlo sličnoj populaciji ispitanika, te je ispitivala identični prehrambeni portfelj kao i prethodno opisana studija.[82] Studija Cicero i suradnika iz 2017. ispitivala je učinak prehrambenog porfelja sastavljenog od 800 mg biljnih sterola, 10 mg monakolina i 5 mg l-tirozola. Učinjena je na 50 sudionika s poligenskom hiperkolesterolemijm koji nisu reagirali na liječenje mediteranskom prehranom, bez drugih kroničnih bolesti, u trajanju od 2 mjeseca, što je značajno manji broj sudionika i kraće vrijeme trajanja studije.[83] Slična studija autora Cicero AF. i suradnika, također iz 2017. godine, učinjena je u trajanju od 2,5 mjeseca na svega 30 umjereno hiperkolesterolemičnih ispitanika s metaboličkim sindromom. Ispitivana je kombinacija 500 mg artičoke, 200 mg crvene riže, 75 mg banabe, 50 mg koenzim Q 10, 9 mg vit. B3, 1,4 mg vit. B6, 0,83 µg vit. B12 i 110 µg folne kiseline.[84] Najsvježija studija Cimaglia P. i suradnika iz 2019. godine koristila je 3 mg

crvene riže, polimetoksiflavon šipka 24 mg, hidroksitirozol masline 3 mg, 160 mg ipomea ekstrakta batata,10 mg vit. E i 5 mg koenzim Q 10. Učinjena je na 52 zdrava, umjereno pretila ispitanika, niskog do umjerenog kardiovaskularnog rizika, u trajanju od 2 mjeseca, što je također klasificira kao manju studiju od naše i po broju ispitanika i po duljini trajanja.[85] Dvostruko slijepi randomizirani dizajn naše studije odgovara po dizajnu većini usporedivih navedenih studija, samo je jedna studija bila prospektivna, intervencijska. Snaga naše studije u usporedbi s rezultatima drugih objavljenih sličnih studija vidljiva je u činjenici da je i ova studija rađena na relativno velikoj populaciji oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 (reprezentativna populacija), a i duljina studije je usporediva s trajanjem recentnijih studija. Također je primijenjen rigorozni dizajn studije, što povećava vjerodostojnost rezultata. U tablici 21 navedeno je trajanje, broj sudionika i oblik nekoliko sličnih studija.

Tablica 21: Trajanje, broj sudionika i oblik sličnih studija

Godina	Trajanje	Broj sudionika	Karakteristike sudionika	Oblik studije	Prehrambeni portfelj	Referenca
2019	2 mjeseca	52	zdravi, niski do umjereni rizik, umjereno pretili	monocentrična, prospektivna, intervencijska	3 mg crvene riže, polimetoksiflavon šipka 24 mg, hidroksitirozol masline 3 mg, 160 mg ipomea ekstrakta batata,10 mg vit. E, 5 mg koenzim Q 10	85
2017	2 mjeseca	50	poligenska hiperkolesterolemija	dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, randomizirana	800 mg biljnih sterola, 10 mg monakolina, 5 mg l-tirozola	83
2017	2,5 mjeseca	40	umjereno hiperkolesterolemični sa metaboličkim sindromom	dvostruko slijepa ukrižena, kontrolrana placebom	500 mg artičoke, 200 mg crvene riže, 75 mg banabe, 50 mg koenzim Q 10, 9 mg vit.B3, 1,4 mg vit B6, 0,83 µg vit B12, 110 µg folne kiseline	84

2014	6 mjeseci	351	zdravi, pretili, nisko i srednjerizični prema Framingham "score" tablici LDL-C 3,50-5,31,odnosno 3,00-4,61 mmol/L	paralelna randomizirana	0,94 g biljnih sterola, 9,8 g viskoznih vlakana, 22,5 g proteina soje, 22,5g oraha i kikirikija/1000 kcal	82
2011	6 mjeseci	351	zdravi, pretili, nisko i srednjerizični prema Framingham "score" tablici	paralelna randomizirana	0,94 g biljnih sterola, 9,8 g viskoznih vlakana, 22,5 g proteina soje, 22,5g oraha i kikirikija/1000 kcal	11
2005	3x1 mjesec	34	zdravi, pretili, hiperlipidemija	randomizirana kontrolirana	1 g biljnih sterola, 10 g viskoznih vlakana, 21,4 g proteina soje/1000 kcal	12
2003	2x1 mjesec	25	zdravi, pretili, hiperlipidemija	randomizirana kontrolirana	1,2 g biljnih sterola, 8,3 g viskoznih vlakana,16,2 g proteina soje, 16,6 g badema / 1000 kcal	78

5.2 Usporedba dobi, spola i indeksa tjelesne mase ispitanika u ovom radu sa dobi, spolom i indeksom tjelesne mase ispitanika u sličnim istraživanjima

U tablici 22 navedene su dob, distribucija po spolu, te indeks tjelesne mase ispitanika u ovoj studiji. Te su karakteristike uspoređene s istim karakteristikama ispitanika u sličnim recentnijim studijama. Indeks tjelesne mase je nešto veći u ispitanika ove studije kako u testnoj (28,7 kg/m^2) tako i kontrolnoj skupini (29,3 kg/ m^2) u usporedbi sa ostale 4 promatrane studije. To je vjerojatno posljedica činjenice da je studija rađena manjim dijelom na ispitanicima iz Kanade i pretežito iz Hrvatske. Prema World Obesity Federation atlasu debljine, prevalencija debljine u Kanadi među muškarcima 2017. godine iznosila je 26,9 % , a među ženama 27 %. U Hrvatskoj prevalencija debljine među muškarcima je iznosila 20,2 % ,

a među ženama 20,6 %. Time su obje zemlje smještene u gornjem dijelu svjetske ljestvice prevalencije debljine među stanovništvom.[86]

S obzirom na distribuciju prema spolu, u ovom radu nešto je veća zastupljenost muškaraca među ispitanicima i u testnoj (59,6 %) i u kontrolnoj skupini (55,8 %). U ostalim promatranim studijama zastupljenost muškaraca je manja od 50 %. Prilikom probira za ovu studiju, ženski kandidati češće su odbijali sudjelovanje u studiji, pravdajući se obiteljskim obvezama.

Ispitivana populacija u ovoj studiji i u testnoj (60 god.) i kontrolnoj skupini (59 god.) prosječno je starija nego populacija u usporedivim navedenim studijama. To se može objasniti činjenicom da je studija provedena u zdravstvenim ustanovama (bolnicama u Zagrebu i Torontu), odnosno da su ispitanici randomizirani među pacijentima zdravstvenih ustanova koji su srednje ili starije životne dobi.

Tablica 22: Usporedba dobi, spola i indeksa tjelesne mase ispitanika u ovom radu sa dobi, spolom i indeksom tjelesne mase ispitanika u sličnim istraživanjima

Studija Referenca	**Ispitanici u ovom radu**		**Cima-glia P et al.** [85]	**Cicero AFG et al.** [83]		**Cicero AF et al.** [84]	**Ramprasath VR et al.** [82]	
	Test	Kontro-la		Test	Kontro-la	Ukupno	Test	Kontrola
Dob (godine)	60 ± 9	59 ± 8	55,7 ± 4,8	50,4 ± 10,3	50,0 ± 14,9	52,2 ± 7	54,6 ± 9,8	56,9 ± 9,3
Broj,% Muški Ženski	31 (59,6) 21 (40,4)	29 (55,8) 23 (44,2)	23 (44,2) 29 (56,8)	15 10	15 10	Nepoznat	50 (49,5) 51 (50,5)	47 (38,5) 75 (61,5)
ITM, kg/m^2	28,7 ± 4,6	29,3 ± 4,0	25,8 ± 4	24,4 ± 3,4	24,7 ± 3,4	26,7 ± 1,8	26,6 ± 4	27,4 ± 3,9

5.3 Početne vrijednosti glukoze u plazmi na tašte i početni profil lipida u serumu u usporedbi s početnim vrijednostima istih parametara u sličnim istraživanjima

Početna prosječna vrijednost koncentracije glukoze u plazmi u našem istraživanju u testnoj skupni iznosila je 7,8 ± 1,3 mmol/L, a u kontrolnoj skupini 8,3 ± 1,4 mmol/L. U odnosu na slično istraživanje Cicero AFG, i suradnika iz 2017., gdje je početna koncentracija glukoze u testnoj skupini iznosila 4,98 ± 0,76 mmola/L, a u kontrolnoj skupini 4,98 ± 0,5 mmola/L, vidljivo je da je bazična razina glukoze u plazmi u našem istraživanju i u kontrolnoj i u testnoj skupini veća. I u drugom kompariranom istraživanju Cicero AF i suradnika iz 2017. početna vrijednost koncentracije glukoze u plazmi bila je manja nego u našem istraživanju (5,93 ± 0,27 mmola/L). Ovakva razlika može se objasniti činjenicom da je u tim istraživanjima postojanje šećerne bolesti bilo isključni kriterij, a u našem istraživanju upravo je postojanje šećerne bolesti tipa 2 bilo uključni kriterij studije.

Početna koncentracija ukupnog kolesterola u našem istraživanju bila je 4,25 ± 0,79 mmol/L u testnoj skupini, te u kontrolnoj 4,56 ± 0,98 mmola/L. Početni LDL-kolesterol u testnoj skupini našeg istraživanja bio je 2,24 ± 0,63 mmol/L, a u kontrolnoj skupini 2,39 ± 0,93 mmol/L. Početne vrijednosti koncentracije HDL-kolesterola u testnoj skupini našeg istraživanja su 1,16 ± 0,24 mmol/L, u kontrolnoj skupini 1,27 ± 0,27 mmol/L. Početna vrijednost koncentracije triacilglicerola u testnoj skupini našeg istraživanja iznosila je 1,80 ± 0,99 mmol/L, a u kontrolnoj skupni početna koncentracija triacilglicerola bila je 1,89 ± 0,92 mmol/L. Cicero AFG i suradnici 2017. godine zabilježili su i u testnoj (13 ± 1,37 mmol/L) i u kontrolnoj skupini (12,5 ± 1,4 mmol) visoke vrijednosti koncentracije ukupnog kolesterola.[83] I u ostalim usporedivim istraživanjima početna razina ukupnog kolesterola bila je viša nego u našem istraživanju. Tako Cicero AF i suradnici 2017. u svojoj studiji bilježe početnu koncentraciju kolesterola od 13,81 ± 0,7 mmol/L.[84] Ramprasath VR i suradnici iz 2014. zabilježili su u testnoj skupini koncentraciju ukupnog kolesterola od 6,53 ± 1 mmol/L i 6,45 ± 0,87 mmol/L za kontrolnu skupinu.[82] Početne vrijednosti pojedinih lipidnih frakcija iznosile su u istraživanju Ramprasath VR i suradnika (2014.) za LDL-kolesterol 4,42 ± 0,89 mmola/L u testnoj skupini i 4,35 ± 0,72 mmola/L u kontrolnoj skupini, za HDL-kolesterol 1,42 ± 0,32 mmola/L u testnoj skupini i 1,39 ± 0,36 mmola/L u kontrolnoj skupini. Početne vijednosti triacilglicerola u toj studiji iznosile su 1,53 ± 0,73 mmola/L u testnoj skupini i 1,65 ± 0,98 mmola/L u kontrolnoj skupini.[82]

Cicero AFG i suradnici 2017. godine zabilježili su početnu koncentraciju LDL-kolesterola od 9,01 ± 1,21 mmola/L u testnoj skupini i 8,4 ± 1,35 mmol/L u kontrolnoj skupini. Koncentracija HDL-kolesterola iznosila je 2,8 ± 0,79 mmol/L u testnoj skupini i 2,75 ± 0,68 mmol/L u kontrolnoj skupini. Početne vrijednosti triacilglicerola u toj studiji bile su 5,66 ± 2,07 mmol/L (testna skupina), odnosno 6,6 ± 3,95 (kontrolna skupina) mmol/L.[83] U radu Cicero AF. i suradnici 2017. navode sljedeće početne vrijednosti za LDL-kolesterol: 9,1 ± 0,73 mmol/L, za HDL kolesterol: 2,22 ± 0,16 mmol/L, te za triacilglicerole: 12,1 ± 0,95 mmol/L.[84] Cimaglia i suradnici 2019. u svojem istraživanju nalaze početne vrijednosti koncentracije LDL-kolesterola od 9,1 ± 1,5 mmola/L, HDL-kolesterola od 3,2 ± 0,75 mmol/L, te triacilglicerola od 5,6 mmol/L.[85] Samo u jednom istraživanju navedene su početne vrijednosti ne-HDL kolesterola u iznosu od 11,43 ± 0,74 mmol/L.[86]

S obzirom na patofiziologiju šećerne bolesti tipa 2, povećana koncentracija triacilglicerola, kolesterola ili obaju parametara, nalaz je koji gotovo svakodnevno možemo naći u rutinskoj dijabetološkoj praksi. Očekivano je koncentracija triacilglicerola u plazmi izrazito povećana u šećernoj bolesti tipa 2, koncentracija ukupnog kolesterola je rjeđe povećana. Postoji značajni pomak u raspodjeli frakcija kolesterola. Povećan je sadržaj aterogenog LDL-kolesterola, a smanjena je razina zaštitnog HDL-kolesterola. Usprkos obrnutom očekivanju, u našem istraživanju zabilježen je povoljniji početni profil lipidograma u odnosu na uspoređivane studije. Ove razlike u početnim razinama lipida u plazmi između naše i promatranih studija time su zanimljivije kada se uzmu u obzir uključni i isključni kriteriji u našoj i promatranim studijama. Tako je u studiji Ramprasath VR. i suradnika iz 2014. glavni uključni kriterij bio niska ili srednja kategorija 10 godišnjeg rizika prema Framinghamskoj studiji, a šećerna bolest i medikamentozna terapija hipolipemicima bila je isključni kriterij.[82] I u ostalim promatranim studijama isključni kriteriji su bili šećerna bolest tipa 2, primjena medikamentozne terapije za hiperlipidemiju, a uključni kriteriji su bili ili poligenska hiperkolesterolemija ili niska do srednja razina kardiovaskularnog rizika prema SCORE tablicama, odnosno europskim smjernicama za dislipidemiju. [83 84 85]

U tablicama 22 i 23 navedene su početne vrijednosti koncentracije glukoze u plazmi natašte, te početne vrijednosti pojedinih lipidnih frakcija u usporedivim studijama, odnosno indeksi tjelesne mase ispitanika u uspoređivanim studijama. Premda je u uspoređivanim studijama isključni kriterij sudjelovanja bila šećerna bolest, a s obzirom na vrijednosti glukoze natašte i indekse tjelesne mase ispitanika, nije isključena mogućnost da je jedan dio ispitanika (a

možda i svi) ipak imao neku razinu poremetnje metabolizma glukoze (neprimjerena glikemija natašte, intolerancija glukoze), odnosno predijabetes. U literaturi se navodi da je indeks tjelesne mase uz dislipidemiju čimbenik rizika za razvoj predijabetesa.[87] I u radu Ray G. i suradnika iz 2019. godine pokazano je da su svi metabolički parametri, osim zaštitnog HDL-kolesterola značajno povećani (lošiji) već i u ispitanika s predijabetesom. Povećana razina triacilglicerola, razina LDL-kolesterola i HbA1c, pozitivno koreliraju s pojavom predijabetesa, u usporedbi s ispitanicima koji imaju posve uredan metabolizam glukoze.[88] Također, promatrajući početne profile lipidograma u uspoređivanim studijama, prema smjernicama stručnih društava o liječenju hiperlipidemija, ove razine ukupnog i LDL-kolesterola zahtijevale bi primjenu medikamentozne terapije, a to je upravo bio isključni kriterij za navedene studije.[39] S druge strane u našoj studiji, terapija statinima i fibratima nije bila prepreka uključivanju. To je vjerojatno razlog nešto povoljnijim početnim vrijednostima lipidograma u našoj studiji, usprkos činjenici da je studija rađena na populaciji oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.

Tablica 23: Vrijednosti koncentracije glukoze u plazmi natašte, te početne vrijednosti pojedinih lipidnih frakcija u usporedivim studijama

Studija (referenca)	Glukoza u plazmi na tašte (mmol/L)	Ukupni kolesterol (mmol/L)	LDL kolesterol (mmol/L)	HDL kolesterol (mmol/L)	Triacilgliceroli (mmol/L)	Ne-HDL-kolesterol
Ramprasath i sur. 2014 [82]	nije istraživano	6,53 ± 1 (test) 6,45±0,87 (kontrola)	4,42±0,89 (test) 4,35±0,72 (kontrola)	1,42±0,32 (test) 1,39±0,36 (kontrola)	1,53±0,73 (test) 1,65±0,98 (kontrola)	nije istraživano
Cicero i sur. 2017 [83]	4,98±0,76 (test) 4,98±0,5 (kontrola)	13±1,37 (test) 12,5±1,4 (kontrola)	9,01±1,21 (test) 8,4±1,35 (kontrola)	2,8±0,79 (test) 2,75±0,68 (kontrola)	5,66±2,07 (test) 6,6±3,95 (kontrola)	nije istraživano
Cicero i sur. 2017 [84]	5,93±0,27	13,81±0,7	9,1±0,73	2,22±0,16	12,1±0,95	11,43±0,74
Cimaglia i sur., 2019 [85]	nije istraživano	13,67±1,5	9,1±1,5	3,2±0,75	5,6	nije istraživano
Naše istraživanje	7,8± 1.3 (test) 8,3 ± 1,4 (kontrola)	4,25 ± 0,79 (test) 8,3 ± 1,4 (kontrola)	2,24± 0,63 (test) 2,39±0,93 (kontrola)	1,16±0,24 (test) 1,27±0,27 (kontrola)	1,80± 0,99 (test) 1,89± 0,92 (kontrola)	3,04 (test) 3,22 (kontrola)

5.4 Primjena antihipertenzivnih lijekova, hipolipemika i peroralnih hipoglikemizantnih lijekova

Kako je cilj ovog istraživanja bio ispitati učinkovitost zajedničke primjene četverodijelnog prehrambenog portfelja na profil lipida u plazmi (ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triacilgliceroli), u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, a u dizajnu studije primjena antihipertenzivnih lijekova, peroralnih hipoglikemizantnih lijekova i lijekova za regulaciju arterijske hipertenzije nije bila isključni kriterij, postavlja se pitanje upotrebe ovih famakoloških sredstava u drugim sličnim studijama, te njihov utjecaj na rezultate usporedivih studija. U do sada opisanim i uspoređivanim studijama primjena ovih lijekova bila je isključni kriterij sudjelovanja u studiji.

U radu Keith M. i suradnika iz 2015. godine ispitivan je prehrambeni portfelj koji se sastojao od viskoznih vlakana (8 g/1000 kcal), bjelančevina soje (17g/1000 kcal) i badema (22g/1000 kcal) u visoko rizičnih pacijenata (oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 s koronarnom bolešću), koji u svojoj standardnoj terapiji moraju primati lijekove za regulaciju arterijskog tlaka, regulaciju glikemije i lijekove za regulaciju poremetnji lipidograma. U ispitivanju je sudjelovalo 37 ispitanika. Već u roku mjesec dana postignuto je značajno smanjenje koncentracije LDL-kolesterola i Apo-B proteina. Ovaj rezultat različit je od rezultata naše studije, te pokazuje da dodatak prehrambenog portfelja standardnoj terapiji za kontrolu lipidograma može polučiti dodatnu korist u kontroli kardiovaskularnih čimbenika rizika. Ovakav rezultat moguće je posljedica činjenice da je u studiji korištena dnevno veća količina viskoznih vlakana nego u našoj studiji. Ne treba zanemariti niti činjenicu da su sudionici ove studije bili vrlo suradljivi (67 %) uz porast suradljivosti sa odmakom istraživanja.[89] Nasuprot tome, u studiji Vuksana i suradnika iz 2011. pokazano je da postoji pozitivna korelacija između stupnja smanjenja koncentracije LDL-kolesterola i viskoziteta upotrijebljenih vlakana. Usprkos uzimanju manje količine viskoznih vlakana, visoko viskozna vlakna jače smanjuju koncentraciju LDL-kolesterola od manje viskoznih vlakna.[90]

Gigleux I. i suradnici ispitivali su 2007. učinak prehrambenog portfelja koji se sastojao od biljnih sterola (1 g/4200 kcal), proteina soje (21,4 g/4200 kcal), badema (14 g/4200 kcal) i topljivih vlakana (10 g/4200 kcal iz zobi, ječma, psilijuma) na fenotip LDL-čestica u usporedbi s lovastatinom 20 mg/dan. Zabilježen je tek minimalni učinak ovog portfelja, kao i statina prve generacije na fenotip malih gustih LDL-čestica. Pokazano je da su pojedinci s promjerom LDL-čestica manjim od 25,25 nm imali veću korist od primjene prehrambenog porfelja, te da je prehrambeni portfelj učinkovitiji u pojedinaca koji su na početku

istraživanja imali manju koncentraciju C-reaktivnog proteina kao markera upale. Po rezultatima učinkovitosti na lipidogram ova studija je slična našoj, jer nije dokazala izraziti učinak prehrambenog porfelja na fenotip i koncentraciju LDL-kolesterola. U prehrambenom portfelju također je upotrijebljena slična količina viskoznih vlakana.[91]

Pri ispitivanju učinka američkog ginsenga na popustljivost arterijske stijenke u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, Mucalo i suradnici 2013. proveli su studiju na 64 osobe sa dobro kontroliranom šećernom bolešću i arterijskom hipertenzijom. Uz primjenu kapsula ginsenga 30 ispitanika u testnoj skupini istodobno je primalo svoju uobičajenu terapiju β-blokatorima (8 ispitanika), kalcijskim blokatorima (7 ispitanika), ACE (engl. *Angiotensin-converting enzyme*) inhibitorima (15 ispitanika). Također su svi ispitanici primali dotadašnju terapiju za kontrolu šećerne bolesti: metformin (22 ispitanika), sulfonil-ureu (23 ispitanika), DPP4 inhibitore (5 ispitanika), GLP1 agonist (1 ispitanik), kombinaciju tiazolidindiona i metformina (1 ispitanik). Zabilježeno je poboljšanje popustljivosti stijenke krvne žile i smanjenje sistoličkog krvnog tlaka.[92]

Korejski autori Rhee i suradnici 2011. godine ispitivali su učinak 3 g/dan korejskog crvenog ginsenga na popustljivost stijenke krvne žile u osoba s hipertenzijom. U testnoj skupini od 30 dobro reguliranih ispitanika 73 % je uzimalo blokatore kalcijskih kanala, ACE inhibitore 3,3 %, blokatore angiotenzinskih receptora 33 %, β-blokatore 20 %, diuretike 6,7 %, statine 20 % ispitanika. Autori ove i prethodne navedene studije bili su svjesni činjenice da navedeni lijekovi za kontrolu hipertenzije, osim diuretika, djeluju na popustljivost stijenke krvne žile, što može utjecati na rezultat istraživanja. Iako je u ranijim radovima pokazan učinak korejskog crvenog ginsenga na popustljivost stijenke krvne žile, u ovom radu to nije dokazano, premda je korištena puno veća doza korejskog crvenog ginsenga u odnosu na našu studiju.[93] S ovog ovog aspekta rezultat testiranja nutraceutika uz primjenu standardne terapije odgovara rezultatima naše studije.

U našem radu su ispitanici i u testnoj i u kontrolnoj skupini dobivali propisanu terapiju za kontrolu šećerne bolesti, hipertenzije i dislipidemije, što ovu studiju svrstava u malobrojne koje su primijenjivale testirani prehrambeni portfelj istodobno sa standardnom farmakološkom terapijom, usprkos tome što to može imati utjecaja na primarne i sekundarne ishode studije.

U literaturi tek su rijetke studije ispitivale učinak nekog pojedinačnog prehrambenog sastojka ili, još rjeđe, određenog prehrambenog portfelja na lipidogram ili neku drugu komponentu metaboličkog sindroma uz istodobnu primjenu standardnih farmakoloških pripravaka. Ovime je još više naglašena vrijednost ovog istraživanja.

5.5 Kontrola suradljivosti sudionika u usporedivim istraživanjima

Jedan od najteže ostvarivih uvjeta pri izvođenju kliničke nutricionističke studije je osiguranje što bolje suradljivosti ispitanika u studiji. Definicija suradljivosti (adherencije) je stupanj pridržavanja uputa o svakodnevnom preporučenom medicinskom ili drugom tretmanu, s obzirom na vrijeme, dozu i učestalost primjene.[94] Različiti su načini objektivizacije suradljivosti: mjerenje određenih laboratorijskih parametara, najčešće metabolita ispitivanih tvari, vaganja i brojanja vraćenog ispitnog materijala, postavljanja elektroničkih mjernih instrumenata na ispitanika (npr. pedometra), vođenja i analiziranja dnevnika prehrane. U studiji Jenkinsa i suradnika koja je ispitivala učinak jagoda u prehrambenom portfelju namijenjenom smanjenju koncentracije kolesterola, suradljivost je bila procijenjena pomoću analize sedmodnevnih dnevnika prehrane sudionika. U spomenutom istraživanju zabilježen je porast suradljivosti sudionika s odmakom studije.[95] U studiji Damiot i suradnika iz 2019. od sudionika istraživanja je zahtijevano da uz uzimanje smjese polifenola ekstrahiranih iz biljaka, drastično smanje tjelesnu aktivnost. Suradljivost je dnevno praćena pomoću pedometra pričvršćenog na zapešću sudionika. Suradljivost ispitanika ocijenjena je vrlo dobrom. Prema protokolu studije zabilježeno je smanjenje tjelesne aktivnosti.[96] Studija Vuksana i suradnika iz 2008. godine, koja je proučavala učinak korejskog crvenog ginsenga na regulaciju glukoze i razinu inzulina u 39 ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2, u svrhu kontrole suradljivosti rabila je kombinaciju postupaka:

- mjerenje ginsengoida u plazmi
- brojanje vraćenih kapsula ispitivanog materijala
- analiza sedmodnevnog dnevnika prehrane

U navedenoj studiji nije bilo razlike u količini vraćenog ispitnog materijala između testne i kontrolne skupine, a sedmodnevni dnevnici prehrane pokazali su da su se ispitanici držali dijetnih preporuka.[9]

Prema prvobitnom protokolu naše studije bile su inicijalno predviđene tri metode kontrole suradljivosti ispitanika u obje ispitne skupine, vrlo slično kao u studiji Vuksana i suradnika iz 2008. godine:

- brojanje vraćenih kapsula i vaganje ispitivane mješavine viskoznih vlakana, odnosno slijepe probe

- trodnevni dnevnik prehrane i aktivnosti
- mjerenje ginsengoida u plazmi

Mjerenje ginsengoida u plazmi kao jedini objektivni parametar uzimanja ispitivanog materijala, radi osiguranja dvostruko slijepe probe moralo bi biti provedeno i u testnoj i kontrolnoj skupini, a radi provođenja istraživanja u dva ispitna centra (Toronto i Zagreb), to bi bilo izuzetno teško tehnički provesti, te se u konačnici odustalo od mjerenja ginsengoida u plazmi. Jednako tako, na taj način bi se moglo objektivizirati uzimanje (ili neuzimanje) samo dijela ispitivanog materijala, jer za objektivno praćenje uzimanja smjese viskoznih vlakana ne postoji metabolički parametar kojim bi se to moglo pratiti. S druge strane, pacijentima je objašnjena potreba vođenja dnevnika prehrane kao mjere utvrđivanja evidencije konzumacije ispitivanog materijala, no suradljivost ispitanika bila je vrlo loša. Prikupljeni podaci bili su vrlo oskudni, nedostatni i za ozbiljnu analizu zapravo neupotrebljivi.

U našoj studiji jedan dio ispitivanog materijala bio je uziman u obliku kapsula. Već u ranijim studijama pokazano je da administriranje inkapsuliranog ispitivanog materijala poboljšava suradljivost u uzimanju materijala.[97] Metoda brojanja kapsula i vaganja vraćenog materijala bila je jedino provediva u ovoj studiji, no to ima svoje nedostatke. Ispitivač nikada ne može biti siguran je li ispitivani materijal zaista i konzumiran. Objektivno, ove okolnosti ograničenje su u razmatranju rezultata ove studije, no iz literature je vidljivo da je ta metoda rabljena i ranije.

U našoj studiji zabilježeno je smanjenje suradljivosti uzimanja kapsula sudionika testne skupine, kao i smanjenje suradljivosti u uzimanju mješavine viskoznih vlakana u kontrolnoj skupini. Možda se ovo najjednostavnije može objasniti činjenicom da je ovo jedna od dužih nutricionističkih studija, (što je objektivno snaga ovog ispitivanja), te je teško očekivati potpunu i točnu privrženost ispitanika uzimanju ispitivanog materijala kroz 6 mjeseci. S druge strane poznato je da i kulturološki razlozi mogu biti prepreka boljoj suradljivosti ispitanika u studiji, kao što je to pokazano u radu Tessema i suradnika (2009.) čiji su ispitanici bile žene latino-američke etničke pripadnosti, koje su pokazivale skepticizam prema efikasnosti uzimanja ispitivanog prehrambenog portfelja.[98] I u našoj studiji se može pretpostaviti postojanje kulturološke barijere redovitom uzimanju, za naše prilike, egzotičnog prehrambenog portfelja, koji je korišten u našoj studiji.

Uzevši u obzir navedene ograničavajuće okolnosti, rezultati suradljivosti u našoj studiji odgovaraju usporedivim navedenim studijama.

5.6 Učinak prehrambenih portfelja na HbA1c u uporedivim istraživanjima

Rezultati naše studije ukazuju da ispitivani portfelj mješavine visokoznih vlakana, sjemenki chiae-salbe i ginsenga imaju povoljan učinak na razinu HbA1c. I uz primjenu standardnih lijekova za regulaciju glikemije, nakon 6 mjeseci studije postignuto je dodatno smanjenje HbA1c od -0,27 ± 0,13 %. Prema američkim *Food and Drug Administration* (FDA) smjernicama, to je blizu klinički relevantne granice smanjenja od 0,3 %.[99] Sniženje HbA1c već za 0,1 % smanjuje rizik od kardiovaskularnih događaja za otprilike 7 %.[100] Iz već starije, ali temeljne dijabetološke *The United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) studije poznato je da smanjenje HbA1c već za 1 % ima za posljedicu znatno smanjenje učestalosti kroničnih komplikacija, te je stoga ovaj rezultat u svjetlu te činjenice još značajniji. Smanjenje HbA1c za samo 1 % reducira učestalost mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti za 35 %. [101]

Postoji nekoliko podtipova glikiranog hemoglobina A1, ovisno o vrsti šećera vezanoj na protein. Životni vijek hemoglobina A1c procijenjen je na otprilike 90 - 120 dana, što korelira sa životnim vijekom eritrocita. Ta činjenica čini molekulu HbA1c pogodnim indikatorom dugotrajne kontrole glikemije (unatrag 3 mjeseca). Trenutno FDA, a time i stručna dijabetološka društva diljem svijeta, prihvaćaju HbA1c kao dugoročni objektivni indikator kontrole glikemije. Kao i drugi predloženi parametri za dugoročnu kontrolu šećerne bolesti (glikirani albumin, fruktozamin) i ovaj ima nedostataka. Sve bolesti koje skraćuju životni vijek eritrocita, kao što su hemoglobinopatije i anemije, mijenjaju razinu HbA1c.[102] S druge strane, studija DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) je pokazala, da je u usporedbi sa standardnom terapijskom shemom intenziviranija kontrola glikemije povezana sa smanjenjem rizika od mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti. Iako je razina HbA1c u obje promatrane grupe bila slična, pokazano je da HbA1c može biti isti u pacijenata čiji su profili glikemije vrlo različiti, te je upravo glukovarijabilnost prepoznata kao taj dodatni čimbenik u nastanku kroničnih komplikacija šećerne bolesti, neovisan o razini HbA1c.[103]

Recentna metaanaliza Jovanovski i suradnika iz 2019., učinjena na 28 studija u kojima je medijan količine uzimanih prehrambenih viskoznih vlakana bio 13,1 g/dan, utvrđeno je signifikantno smanjenje razine HbA1c (medijan -0,58 %). Količina kozumiranih vlakana u studijama analiziranima u metaanalizi, kao i razina smanjenja HbA1c usporediva je s ovim istraživanjem.[104]

U studiji Vuksana i suradnika iz 2019. godine koja je ispitivala samostalni učinak druge komponente našeg prehrambenog portfelja (američki ginseng, 3 g na dan) na 24 osobe oboljele od tipa 2 šećerne bolesti, koje su primale standardnu terapiju za kontrolu šećerne bolesti, utvrđeno je dodatno smanjenje razine HbA1c od -0,29 %.[72] Studija iste istraživačke skupine iz Kanade učinjena ranije, 2008. godine, na svega 19 sudionika, nije pokazala dodatnu korist upotrebe korejskog crvenog ginsenga na razinu HbA1c u pacijenata s dobro kontroliranom šećernom bolešću tipa 2, ali je postignuto poboljšanje u razini postprandijalne glukoze i razini postprandijalnog inzulina.[10] To je objašnjeno činjenicom da se radilo o bolesnicima s dobro reguliranom šećernom bolešću (HbA1c 6,5%) uz uporabu standardnih lijekova, te da se nije moglo postići i dodatno smanjenje razine HbA1c uz dodatak korejskog crvenog ginsenga. Također, radilo se i o maloj studiji. I u metaanalizi učinjenoj na 8 studija iz 2016. godine nije utvrđen učinak primjene američkog i korejskog crvenog ginsenga na HbA1c, uz istodobnu primjenu standardnih lijekova za kontrolu šećerne bolesti. Analizirane su studije koje su ocjenjivale samostalni učinak ginsenga, a ne ginsenga kao dijela nekog prehrambenog portfelja.[73] U našoj studiji polučeno je statistički značajano smanjenje razine HbA1c. Moguće je to posljedica činjenice da je testirana kombinacija obje vrste ginsenga (kao dio ispitivanog prehrambenoga portfelja), te da je postignut sinergistički učinak uporabe obje vrste ginsenga i mješavine prehrambenih viskoznih vlakana. Povoljan rezultat naše studije na razinu HbA1c može se pojasniti i činjenicom da su obje ranije uspoređivane studije trajale kraće od naše (16, odnosno 12 tjedana), što je minimalno potrebno vrijeme da bi uopće došlo do značajne promjene u razini HbA1c u oboljelog od šećerne bolesti.

Prema rezultatima studije Vuksana i suradnika iz 2017. godine, samostalno uzimanje sjemenki chiae-salbe nije polučilo povoljan učinak na koncentraciju HbA1c i glikemije natašte, nakon 6 mjeseci uzimanja, tako da chia sjemenke koje su bile dio ispitivanog prehrambenoga portfelja, usprkos rezultatima na animalnim modelima, vjerojatno ne pridonose sinergističkom učinku sastojaka prehrambenog portfelja na razinu HbA1c. [64]

Metaanaliza Kahleove i suradnika iz 2019. pružila je podatke o promjeni kardiovaskularnih rizika primjenom raznih prehrambenih obrazaca. Analizirano je 7 studija koje su izučavale učinak prehrane sastavljene od orašastih plodova, proteina soje, grahorica i topljivih viskoznih vlakana, ali nisu proučavale utjecaj tih prehrambenih portfelja na promjenu razine HbA1c. Najsličniji učinak našem proučavanom prehrambenom portfelju na smanjenje koncentracije HbA1c ima vegatarijanski način prehrane proveden u 9 studija, analiziranih u istoj metaanalizi (HbA1c smanjen za 0,29 % uz 95% interval pouzdanosti).[105] Povoljan učinak našeg prehrambenog portfelja na razinu glukoze u plazmi, odnosno razinu HbA1c, vjerojatno

leži u činjenici da je naš ispitivani prehrambeni portfelj po sastavu sličan vegetarijanskom obrascu prehrane koji je bogatiji prehrambenim vlaknima, nezasićenim masnim kiselinama, biljnim proteinima i antioksidansima, nego uobičajeni obrazac prehrane.[106]

5.7 Usporedba učinka ispitivanog prehrambenoga portfelja na profil lipida u plazmi sa rezultatima sličnih istraživanja

Na središnje pitanje ovog istraživanja o mogućem povoljnom utjecaju ispitivanog prehrambenoga portfelja na lipidogram oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, dobiven je na prvi pogled razočaravajući, negativan odgovor. Utjecaj ispitivanog prehrambenog portfelja na lipidogram oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti je zapravo neutralan. Nije nađena statistički značajna razlika u koncentraciji lipida niti jedne lipidne frakcije između testne i kontrolne skupine na kraju istraživanja. Jednako tako, nije pronađena statistički značajna razlika niti u omjeru ukupnog i HDL-kolesterola između testne i kontrolne skupine.

U studiji Cicero i suradnika iz 2017. godine, u kojoj se ispitivani portfelj sastojao od crvene riže, fitosterola i tirozola postignuto je poboljšanje lipidnog profila, odnosno smanjenje ukupnog kolesterola za 16,3 % odnosno LDL-kolesterola za 23,4 % već nakon 8 tjedana ispitivanja. Nije objašnjeno koji je bio sastojak placeba.[83] U sličnoj studiji iste skupine autora iz 2017., koja je trajala 2x6 tjedana, došlo je do smanjenja ukupnog kolesterola za 13,6 %, LDL-kolesterola za 18 %, ne-HDL-kolesterola za 15 % pri upotrebi prehrambenoga portfelja koji se sastojao od ekstrakta artičoke, crvene riže, ekstrakta banabe i koenzima Q 10, vitamina B_3, B_6, B_{12} i folne kiseline. Također nije objašnjeno što je upotrijebljeno kao placebo.[84] U NIRVANA studiji provedenoj 2019. primijenjen je prehrambeni portfelj koji se sastojao od crvene riže, ekstrakta mandarine, hidroksitirozola, folne kiseline, flavonoida, vitamina E i koenzima Q 10. Nakon 8 tjedana postignuto je smanjenjenje koncentracije LDL-kolesterola za 15,6 %, ukupnog kolesterola za 10,2 %, HDL-kolesterol je porastao za 3,2 %, koncentracija triacilglicerola smanjena je za 12,6 %, ne-HDL-kolesterola za 14,6 % i ApoB za 16,5 %. Nije poznato koji je bio sastav placeba.[85]

Studija Ruscica M. i suradnika iz 2019. godine istraživala je djelovanje kombinacije probiotika i monakolina, koenzima Q 10 i niacina na profil lipida. Postignuto je smanjenje koncentracije ukupnog kolesterola za 16,7 %, LDL-kolesterola za 25,7 %, ne-HDL-kolesterola za 24 %, Apo B za 17 %, bez promjene u koncentraciji triacilglicerola i HDL-kolesterola.[107]

Zajednički nazivnik svim ovim studijama koje su pokazale učinkovitost određenog ispitivanog prehrambenoga portfelja na poboljšanje lipidograma je to da je isključni kriterij za sve ove studije bila upravo šećerna bolest tipa 2, odnosno uporaba lijekova koji mogu djelovati na koncentraciju lipida u plazmi (hipolipemika). To znači da je učinkovitost ispitivanog porfelja u tim istraživanjima testirana bez utjecaja lijekova za regulaciju šećerne bolesti, odnosno regulaciju lipidograma. Također nije poznato što je korišteno kao placebo.

Neutralan utjecaj ispitivanog prehrambenoga portfelja na lipidogram u našoj studiji može se pokušati objasniti činjenicom, da je naš prehrambeni portfelj ispitivan na populaciji oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, te da su ispitanici primali standardnu terapiju za regulaciju šećerne bolesti i regulaciju lipida u plazmi. Obje vrste terapije nedvojbeno imaju pozitivan utjecaj na lipidogram. Jednako tako u našoj studiji sastojak placeba je inulin i to u količini većoj nego u većini uspoređivanih studija (12,3 g/1000 kcal), što je vjerojatno ključna činjenica za objašnjenje neutralnosti ovog prehrambenoga portfelja na lipidogram oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti u našoj studiji. Iz animalnih i humanih studija poznato je da prehrana bogata inulinom, odnosno fruktanima inulina, ima povoljan utjecaj na profil lipida u plazmi. Inulin može izravno utjecati na metabolizam lipida i korišten je u prehrambenoj industriji kao zamjena za lipide. Time se postiže manja energetska vrijednost prehrambenog proizvoda. Povoljan utjecaj inulina na profil lipida čini se da je posljedica smanjenja "de novo" sinteze masnih kiselina u jetri (inhibicija enzima acetil-koenzim A-karboksilaze, sintaze masnih kiselina, ATP-citrat-liaze, glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze). Nasuprot tome, prehrana bogata inulinima ima utjecaj i na razinu crijevnih hormona GLP-1 (eng: *Glucagon-like peptide*) i GIP (eng: *Gastric inhibitory polypeptide*). Upravo ovi mehanizmi regulacije metabolizma lipida i glukoze na razini crijeva i jetre, danas su u žarištu interesa farmaceutske industrije za razvoj učinkovitih lijekova za regulaciju lipidograma, odnosno razine glukoze u plazmi kap što su statini, GLP1 agonisti, DPP4 inhibitori (eng: *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*).[108]

U randomziranoj dvostruko slijepoj studiji Rosharavan i suradnika provedenoj 2017. godine 60 pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 dobivalo je inulin sam ili u kombinaciji s butirat citratom u količini 10 grama na dan kroz 45 dana. Istodobna upotreba statina, kao i peroralne terapije za regulaciju glikemije nisu bili isključni kriteriji za studiju. Rezultati ove studije također su ukazivali na poboljšanje antropometrijskih parametara ispitanika (omjer opsega struk/bokovi) te povoljan utjecaj na razinu GLP1 agonista. Nije bilo utjecaja na profil lipida u plazmi, ali i u ovoj se studiji mora uzeti u obzir dozvoljena uporaba hipolipemika i peroralne

terapije za kontrolu šećerne bolesti. Nasuprot tome, poznato je da već sama redukcija tjelesne mase ima povoljan učinak na profil lipidograma.[109]

Metaanaliza Liu i suradnika iz 2017. godine analizirala je 20 randomiziranih kliničkih studija koje su istraživale utjecaj inulina na lipidogram, kako zdravih, tako i oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Zaključak metaanalize je da dodatak inulina prehrani ima pozitivan utjecaj na smanjenje koncentracije LDL-kolesterola u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji, a povećanje razine HDL-kolesterola i smanjenje koncentracije glukoze natašte je zabilježeno u pacijenata s tipom 2 šećerne bolesti. [110]

Studija Dehghan i suradnika iz 2013. provedena na 49 žena oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti istraživala je utjecaj uzimanja 10 grama inulina dnevno kroz 8 tjedana na metaboličke parametre. U ovoj studiji maltodekstrin je upotrijebljen kao placebo. Uzimanje inulina u navedenoj dozi polučilo je značajno smanjenje koncentracije glukoze u plazmi natašte (8,55 %), HbA1c (10,4 %), razini ukupnog kolesterola (12,9 %), triacilglicerola (23,6%), LDL-kolesterola (35,3 %), omjera LDL/HDL-kolesterola (16,25%) i povećanje razine HDL-kolesterola za 19,9 %.[111]

U pokušaju objašnjenja nedostatne učinkovitosti ispitivanog prehrambenoga portfelja na lipidogram oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, potrebno je uzeti u obzir i djelovanje inulina (u našoj studiji korištenog kao placebo) kao prebiotika. Poznato je da bakterijska fermentacija prebiotika rezultira proizvodnjom kratkolačanih masnih kiselina, mliječne kiseline, vodika, metana i ugljičnog dioksida, ima utjecaja na epitelne stanice crijeva i ima antiinflamatorni učinak. Također postoji učinak na promjenu sastava crijevne mikroflore, pogodujući rastu bifidobakterija.[112] Na životinjskim modelima je pokazano da inulin, ovisno o stupnju polimerizacije, ima učinak na tjelesnu masu, sastav masnog tkiva i razinu ukupnog kolesterola i triacilglicerola pokusnih životinja.[113] Slični rezultati smanjenja tjelesne mase, razine serumske glukoze i povoljnijeg profila lipida dobiveni su i u životinja hranjenih fruktanima, opisani u radu iz 2008. godine. U svjetlu današnje moderne terapije za kontrolu šećerne bolesti tipa 2, ponuđeno je zanimljivo objašnjenje te činjenice. Navodi se da upravo inulin promovira proizvodnju GLP-1 (engl: *glucagone-like peptid 1*), molekule na čijem se fiziološkom učinku temelje vrlo moderni i učinkoviti lijekovi za kontrolu šećerne bolesti tipa 2 [114]

Iz navedene literature vidljivo je da mješavina inulina i maltodekstrina koja je imala u našem istraživanju ulogu placeba, zapravo nije bila metabolički neutralna. Navedena mješavina

korištena kao placebo, vjerojatno ipak nije bila posve bez utjecaja na razinu svih lipidnih frakcija. Ako se uzme u obzir činjenica da je naš prehrambeni porfelj uz to testiran i uz uzimanje peroralnih lijekova za kontrolu šećerne bolesti i hipolipemike, može se zaključiti da uz ovu terapiju i ovako dizajnirani placebo, testirani prehrambeni portfelj nije pokazao dodatni pozitivni učinak u poboljšanju lipidograma, ali nije pokazano niti da je sigurno bez pozitivnog utjecaja na profil lipida u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.

Nasuprot tome, gotovo sve studije učinjene na životinjama, koje su pokazale učinkovitost topljivih prehrambenih vlakana (kakva su ispitivana u našoj studiji) na kardiovaskularne čimbenike rizika, bile su kraćeg trajanja (do 20 tjedana), a kontroverzni rezultati dobiveni su u životinjskim studijama koje su trajale dulje. U tim studijama trajanja i do 67 tjedana metabolički parametri ponovno su se pogoršali. Čini se da je apsorpcija energije iz probavnog trakta u korelaciji s uzimanjem topljivih vlakana, te je time pojačana ekspresija gena u jetri osjetljivih na izlaganje kratkolančanim masnim kiselinama, što dugotrajno ima negativni učinak na homeostazu energije i neosjetljivost na inzulin.[115] S obzirom da je naša studija jedna od dugotrajnih humanih, moguće su i ovi mehanizmi odgovorni za ovakav rezultat naše studije.

Na učinkovitost prehrambenoga portfelja moguć je i utjecaj prehrambenih navika sudionika studije. U studiji Magaš i suradnika iz 2009. pokazano je da vrlo značajan dio ispitivane populacije dijabetičara u Hrvatskoj ima loše prehrambene navike, što uključuje i konzumaciju veće količine životinjskih proteina.[116] Prehrana bogata životinjskim proteinima ima pozitivan učinak na osjećaj sitosti, gubitak na tjelesnoj masi, ali pod određenim okolnostima povećava neosjetljivost na inzulin, uz sve loše posljedice takve metaboličke poremetnje. To se naročito odnosi na pojedince koji naginju sjedilačkom načinu života i koji su prekomjerne tjelesne mase, što je bio slučaj s ispitanicima u našoj studiji.[117] Pogoršanje neosjetljivosti na inzulin u pojedinaca koji konzumiraju prehranu bogatu životinjskim proteinima povezuje se s povećanom ekspresijom ribosomalne protein S6-kinaze (S6K1, engl. *Protein S6 Kinase Beta 1*).[118] Ovo je još jedna od mogućnosti kojom je mogući povoljan utjecaj ispitivanog prehrambenoga portfelja na lipidogram oboljelih od šećerne bolesti smanjen ili potpuno poništen.

5.8 Usporedba učinka ispitivanog prehrambenoga portfelja na koncentraciju visokoosjetljivog C- reaktivnog proteina (hs CRP) sa rezultatima sličnih istraživanja

Postoje mnogi eksperimentalni i klinički dokazi o ulozi kronične upale u nastajanju i progresiji ateroskleroze. Vrijeme poluživota CRPa u plazmi je vrlo stabilno i u pitanju je protein koji se sintetizira isključivo za vrijeme aktivacije upalne kaskade, stoga je praćenje ovog klasičnog reaktanta upalne faze najraširenije u kliničkoj praksi.[119] Mogući utjecaj prehrambenoga portfelja na kroničnu upalu kao dio kliničke slike šećerne bolesti tipa 2 u našoj studiji proučavan je kao tercijarni cilj. Nije zabilježen povoljan učinak ispitivanog prehrambenoga portfelja na razinu hs CRPa. Jedan od sastojaka ispitivanog prehrambenoga portfelja u ovoj studiji je ginseng. Mogući mehanizam utjecaja ginsenga na CRP je smanjenje ekspresije gena za sintezu sintetaze dušikovog oksida, ciklooksigenaze 2 (COX-2, engl. *Cyclooxygenase 2*) i TNFα, blokirajući nuklearni faktor kappa B (NF-kB, engl. *Nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells*). Fermentirani ginseng ovisno o dozi može onemogućiti vezanje P65 podjedinice NF-kB na DNA (deoksiribonukleinska kiselina, engl. *Deoxyribonucleic acid*).[120]

U metaanalizi Saboori S. i suradnika iz 2019. učinjenoj na 7 studija, pokazano je da dodatak ginsenga prehrani ne pokazuje učinak na smanjenje razine CRPa. Međutim, nakon što su učinjene analize ovisno o početnoj razini CRPa, te ako su početne razine CRPa bile više od 3 mg/dL, pokazan je statistički značajan učinak na smanjenje koncentracije ovog upalnog reaktanta.[121]

Studija Medina Vera I. i suradnika iz 2019. provedena je na 53 ispitanika (28 ispitanika testna, 25 ispitanika kontrolna skupina). Ispitanici u testnoj skupini dobivali su 135 g dehidriranog nopala (vrsta kaktusa), 4 g chia sjemenki, 30 g bjelačevina soje i 4 g inulina, a placebo se sastojao od kalcijevog kazeinata i maltodekstrina. Pored poboljšanja drugih metaboličkih parametara zabilježeno je i smanjenje koncentracije CRPa za 13 %.[122]

Meta-analiza provedena na 17 studija koje su proučavale utjecaj raznih obrazaca prehrane (mediteranska, nordijska, tibetanska, DASH prehrana) pokazala je da su ovi oblici prehrane udruženi sa značajnim smanjenjem koncentracije CRPa.[123] U ranije spomenutoj studiji Cicero AF i suradnika iz 2017., primjenom prehrambenoga portfelja koji se sastojao od artičoke,

crvene riže, banabe (biljka porijeklom iz jugoistočne Azije) i koenzima Q10 kroz 6 tjedana primjene, postignuto je smanjenje koncentracije hsCRPa za 18,2 %. [84] Nasuprot tome isto tako već ranije spomenuta recentna studija Cimaglia P. i suradnika, koja je ispitivala prehrambeni portfelj koji se sastojao od crvene riže, polimetoksiflavona iz mandarine, hidroksitirozola, flavonoida batata, vitamina E i koenzima Q10 kroz 8 tjedana, nije zabilježila poboljšanje u razini hsCRPa.[85] Upravo je šećerna bolest tipa 2 bila isključni kriterij u ovim studijama. Neučinkovitost ovog prehrambenoga portfelja na razinu hsCRPa objašnjena je niskom početnom razinom, manjom od 2 mg/L.

U našoj studiji, upravo zato jer je rađena na populaciji oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, početna razina hsCRPa bila je veća od 2 mg/L, ali manja od 3 mg/L, i u testnoj i kontrolnoj skupini, te na kraju istraživanja nije bilo pozitivnih promjena. Štoviše, zabilježeno je povećanje koncentracije i u kontrolnoj i u testnoj skupini, ali bez statističke značajnosti. I u našoj studiji niska početna razina hsCRPa može biti objašnjenje za nedostatak učinkovitosti prehrambenoga portfelja na dodatno smanjenje razine hsCRPa. Na ovakav rezultat u našoj studiji svakako je utjecala i duljina trajanja naše studije, odnosno privrženost pacijenata uzimanju prehrambenoga portfelja. I ovdje se može postaviti pitanje metaboličke neutralnosti placeba na razinu hsCRPa. Tako u studiji Dewulf i suradnika iz 2013. provedenoj na 44 pretile žene koje su dobivale 16 g inulina na dan, a maltodekstrin kao placebo, kroz 3 mjeseca nije zabilježena promjena u razini hsCRPa.[124] Metaanaliza Fernandeza i suradnika iz 2017 godine, koja je uključivala 10 studija, pokazala je da bi inulin kao prebiotik ipak mogao imati učinak na smanjenje razine CRPa.[125] Time se opet postavlja pitanje, je li naš prehrambeni portfelj i u ovom slučaju (učinak na hsCRP) testiran protiv neutralnog placeba, odnosno može li se u tim okolnostima zaključiti da ispitivani portfelj zaista nema učinka na smanjenje kronične upale u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2.

Metaanaliza Milajerdi i suradnika obradila je 17 studija i objavljena je 2020. Navodi se da uzimanje atorvastatina i simvastatina u pacijenata s poremetnjom metabolizma glukoze dovodi do smanjenja razine CRPa.[126] Činjenica da je upotreba statina u našoj studiji bila dozvoljena može objasniti manju početnu koncentraciju CRPa, te moguće i manju učinkovitost ispitivanog prehrambenoga portfelja.

6. ZAKLJUČAK

U ovoj randomiziranoj, paralelnoj, dvostruko slijepoj studiji trajanja 24 tjedna, ispitivana je učinkovitost četverodijelnog prehrambenoga portfelja (američki i korejski crveni ginseng, chia sjemenke, glukomanan) na profil lipida u plazmi, razinu HbA1c, te razinu hsCRPa u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.

Nekoliko je snažnih prednosti koje proizlaze iz dizajna ove studije:

- rigorozni dizajn smanjuje mogućnost pogreške;
- stratifikacija pri randomizaciji omogućila je podjednake karakteristike testne i kontrolne skupine;
- studija je provedena na brojnijoj populaciji nego ranije slične studije;
- populacija studije je reprezentativna, radi se isključivo o oboljelima od tipa 2 šećerne bolesti;
- studija je provedena na populaciji koja je čitava primala snažnu farmakološku standardnu terapiju za kontrolu kardiovaskularnih čimbenika rizika (prosječno 3 lijeka na dan), što vjerojatno najvećim dijelom objašnjava neutralni učinak, odnosno malu vjerojatnost dodatne koristi ispitivanog portfelja;
- trajanje studije je dulje nego slična ranija istraživanja opisana u literaturi;
- niska stopa odustajanja ispitanika tijekom studije;
- ispitanici osim metaboličkog sindroma nisu imali drugih značajnih zdravstvenih tegoba.

Ograničenja ove studije su:

- jedinstveni dizajn ispitivanog prehrambenoga portfelja ograničava usporedbu s drugim studijama;
- suradljivost pacijenata nije bilo moguće do kraja objektivizirati, između ostalog i radi neupotrebljivih podataka iz dnevnika prehrane;
- nepostojanje biomarkera kojima bi se objektivno mogla mjeriti suradljivost;
- nije ispitivan postprandijalni učinak prehrambenoga portfelja na razinu lipida u plazmi;
- placebo nije metabolički neutralan.

Četverodijelni portfelj kao dodatak prehrani u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 polučio je sljedeće učinke:

- i uz istodobnu primjenu standardnih metoda liječenja postignuto je dodatno smanjenje koncentracije glikiranog hemoglobina (HbA1c) od -0,27 ± 0,13 %;
- nije zabilježena statistički značajna razlika u koncentraciji ukupnog kolesterola između testne i kontrolne skupine na kraju istraživanja;
- nije bilo statistički značajne razlike u koncentraciji LDL-kolesterola između testne i kontrolne skupine na kraju istraživanja;
- nije zabilježena statistička značajnost u promjeni koncentracije triacilglicerola između testne i kontrolne skupine na kraju istraživanja;
- nema statističke značajnosti u promjeni koncentracije HDL-kolesterola između testne i kontrolne skupine na kraju istraživanja;
- nije bilo statističke značajnosti u promjeni koncentracije ne-HDL-kolesterola između kontrolne i testne skupine na kraju istraživanja;
- nije bilo statistički značajne razlike u omjeru prosječnih koncentracija ukupnog i HDL-kolesterola između testne i kontrolne skupine na kraju istraživanja;
- nije bilo statističke značajnosti u razlici koncentracija Apo-B između testne i kontrolne skupine ispitanika na kraju istraživanja;
- nije bilo statističke značajnosti u razlici koncentracija hsCRP između testne i kontrolne skupine ispitanika na kraju istraživanja.

Može se zaključiti kako je znanstveni doprinos ovog istraživanja u tome, što je pokazano da uzimanje četverodijelnoga portfelja (američki i korejski crveni ginseng, mješavina viskoznih vlakna, salba-chia) i uz standardnu farmakološku terapiju ima dodatni povoljan učinak na regulaciju glikemije (smanjenje koncentracije HbA1c) u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Prema tome, u pokušaju bolje regulacije šećerne bolesti tipa 2, ovaj prehrambeni portfelj mogao bi se koristiti kao dodatna terapija postojećoj standardnoj farmakološkoj. S obzirom da kronična hiperglikemija s vremenom dovodi do pogoršanja bolesti, korištenje ovog prehrambenoga portfelja moglo bi dovesti i do usporavanja progresije bolesti. Također se može zaključiti da nema utjecaja ispitivanog prehrambenoga portfelja na profil lipida u plazmi u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 koji su liječeni standardnim lijekovima za kontrolu hiperglikemije odnosno hiperlipidemije. Time se postavlja pitanje praktične

primjene, odnosno moguće uključivanje ovog prehrambenoga portfelja u smjernice stručnih društava koje govore o liječenju šećerne bolesti tipa 2, ali samo u smislu bolje regulacije glikemije, i za sada bez tvrdnje o povoljnom učinku na lipidogram. U dosadašnjem tekstu nekoliko puta je pokazano kako su dosadašnje studije pojedinačnih komponenti ovog prehrambenoga portfelja ukazivale na učinak na lipidogram oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, a ovim radom, za ovaj prehrambeni portfelj, to nije jasno dokazano, ali niti jasno opovrgnuto. Za moguće uključivanje ovog prehrambenoga portfelja u preporuke o liječenju šećerne bolesti tipa 2 nužne su daljnje opsežnije i dugotrajnije studije, te prvenstveno standardizacijua oblika i načina uzimanja preporučenog prehrambenoga portfelja. I u ovom istraživanju pokazano je da su ispitanici, vjerojatno i radi činjenice da je prehrambeni portfelj bilo prilično kompliciranо administrirati (višekratno dnevno uzimanje nekoliko doza praha i 6 kapsula), s vremenom gubili volju za redovitim i odgovarajućim unosom preporučenog dodatka prehrani. Standardizirani, moguće u budućnosti i komercijalno dostupan pripravak ovog četverodijelnoga portfelja, jednostavniji i praktičniji za uzimanje, te time i pogodniji za redovitu primjenu, mogao bi polučiti dodatnu korist u regulaciji glikemije u šećernoj bolesti tipa 2. U ovom trenutku, bez standardiziranog, komercijalno dostupnog, jednostavnog i praktičnog pripravka nije moguće očekivati snažnije uključivanje ovog prehrambenoga portfelja u liječenje šireg kruga oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, između ostalog i zato što su komponente ovog prehrambenoga portfelja dostupne, ali još uvijek i prilično "egzotične" namirnice u Republici Hrvatskoj.

Znanstveni doprinos ovog istraživanja je i u tome da je pokazano kako je uz upotrebu snažne farmakološke terapije za regulaciju lipidograma vrlo teško očekivati dodatni povoljan učinak na lipidogram oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 uz primjenu prehrambenoga portfelja. Provođenje novih istraživanja koja bi testirala navedeni četverodijelni portfelj u studiji sa još većim brojem ispitanika, u duljem razdoblju, bez primjene farmakološke terapije, i u kojima bi placebo bio nedvojbeno metabolički neutralan, mogla bi razjasniti dvojbu o učinkovitosti ovog prehrambenoga portfelja u regulaciji lipidograma u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.

7. LITERATURA

[1] IDF Diabetes atlas. Fifth edition.(2013) https://www.idf.org/diabetesatlas

[2] Poljičanin T, Šekerija M, Metelko Ž (2011): Šećerna bolest-epidemiološko stanje i javno zdravstvene aktivnosti u Hrvatskoj, Hrvatski časopis za javno zdravstvo: 7, 7-2.

[3] The Emerging Risk Factors Collaboration. (2015) Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. JAMA;314(1):52-60.

[4] Leiter LA, Berard L, Bowering CK, Cheng AY, Dawson KG, Ekoe JM, et al.(2013) Type 2 diabetes mellitus management in Canada: is it improving? Can J Diabetes. 37:82-89.

[5] Kokić S, Prašek M, Renar-Pavlić I, Rahelić D, Pavić E, Jandrić Balen M et al (2011): Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2, Medix.; Suppl 2, 8-34

[6] Rehman K, Akash MS (2016). Nutrition and Diabetes Mellitus: How are They Interlinked?, Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 26:317-332

[7] Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80 %.(2003) BMJ (Clinical research ed) ;326:1419.

[8] Franco OH, Bonneux L, de Laet C, Peeters A, Steyerberg EW, Mackenbach JP.(2004) The Polymeal: a more natural, safer, and probably tastier (than the Polypill) strategy to reduce cardiovascular disease by more than 75 %. BMJ (Clinical research ed) ;329:1447-1450.

[9] Vuksan V, Xu Z, Jenkins AL, Beljan U, Sievenpiper JL, Leiter LA, et al.(2000) American ginseng (*Panax Quinquefolium L*.) improves long term glycemic control in type 2 diabetes. Diabetes ; 49:A95-A.

[10] Vuksan V, Sung MK, Sievenpiper JL, Stavro PM, Jenkins AL, Di Buono M, et al.(2008) Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. Nutr Metab Cardiovasc Dis.;18:46-56.

[11] Jenkins DJ, Jones PJ, Lamarche B, Kendall CW, Faulkner D, Cermakova L, Gigleux I, Ramprasath V, de Souza R, Ireland C, Patel D, Srichaikul K, Abdulnour S, Bashyam B, Collier C, Hoshizaki S, Josse RG, Leiter LA, Connelly PW, Frohlich J.(2011): Effect of a dietary portfolio of cholesterollowering foods given at 2 levels of intensity of dietary advice on serum lipids in hyperlipidemia: a randomized controlled trial. JAMA.;24;306(8):831-9

[12] Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, de Souza R (2005) Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants. Am J Clin Nutr.; 81: 380-387

[13] Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM.(1999) Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. Am J Clin Nutr.; 69:30-42.

[14] Ellis PR, Rayment P, Wang Q (1996) A physico-chemical perspective of plant polysaccharides in relation to glucose absorption, insulin secretion and the entero-insular axis. Proc Nutr Soc.; 55:881-898.

[15] Jenkins DJ, Wolever TM, Leeds AR, Gassull MA, Haisman P, Dilawari J, et al. (1978) Dietary fibres, fibre analogues, and glucose tolerance: importance of viscosity. BMJ.; 1:1392-1394.

[16] Dea ICM, Morris ER, Rees DA, Welsh EJ, Barnes HA, Price J (1977) Associations of like and unlike polysaccharides - mechanism and specificity in galactomannans, interacting bacterial polysaccharides, and related systems. Carbohydr Res.; 57:249-272.

[17] Vuksan V, Jenkins DJ, Spadafora P, Sievenpiper JL, Owen R, Vidgen E, et al. (1999) Konjac-mannan (glucomannan) improves glycemia and other associated risk factors for coronary heart disease in type 2 diabetes. A randomized controlled metabolic trial. Diabetes Care.; 22:913-919.

[18] Vuksan V, Sievenpiper JL, Owen R, Swilley JA, Spadafora P, Jenkins DJ, et al.(2000) Beneficial effects of viscous dietary fiber from Konjac-mannan in subjects with the insulin resistance syndrome: results of a controlled metabolic trial. Diabetes Care.;23:9-14.

[19] Vuksan V, Sievenpiper JL, Xu Z, Wong EY, Jenkins AL, Beljan-Zdravkovic U, et al.(2001) Konjac-Mannan and American ginseng: emerging alternative therapies for type 2 *diabetes mellitus*. J Am Coll Nutr.; 20:370S-380S; discussion 81S-83S.

[20] Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM.(1999) Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. Am J Clin Nutr.; 69:30-42

[21] Jenkins AL, Jenkins DJ, Wolever TM, Rogovik AL, Jovanovski E, Bozikov V, et al. (2008) Comparable postprandial glucose reductions with viscous fiber blend enriched biscuits in healthy subjects and patients with *diabetes mellitus*: acute randomized controlled clinical trial. Croat Med J. 49:772-782

[22] Ho H, Lee AS, Jovanovski E, Jenkins AL, Desouza R, Vuksan V(2013) Effect of whole and ground Salba seeds (*Salvia Hispanica L*.) on postprandial glycemia in healthy volunteers: a randomized controlled, dose-response trial. Eur J Clin Nutr.; 67:786-788.

[23] Brissette CE, Jenkins AL, Choleva L, Vuksan V(2013) The Effect of *Salvia Hispanica L*. Seeds on Weight Loss in Overweight and Obese Individuals with Type 2 *Diabetes Mellitus*. Can J Diabetes.; 37:S61.

[24] Vuksan V, Sievenpiper JL (2005) Herbal remedies in the management of diabetes: lessons learned from the study of ginseng. Nutr Metab Cardiovasc Dis.; 15:149-160.

[25] Vuksan V, Sievenpiper JL, Koo VY, Francis T, Beljan-Zdravković U, Xu Z, et al.(2000) American ginseng (*Panax quinquefolius L.*) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type 2 *diabetes mellitus*. Arch Intern Med.; 160:1009-1013.

[26] American Diabetes Association (2013) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 36 (Suppl 1) S67–S74

[27] Mirghani Dirar A, Doupis, J. (2017) Gestational diabetes from A to Z. World J Diabetes, 8(12), 489–511

[28] Kharroubi, AT, Darwish HM (2015) *Diabetes mellitus*: The epidemic of the century. World J Diabetes; 6(6), 850–867

[29] International Diabetes Federation, Eighth edition. (2017) http://www.diabetesatlas.org

[30] Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Dijabetes. (2017) https://www.hzjz.hr

[31] Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Šećerna bolest u Republici Hrvatskoj 2005-2014 (2017) https://www.hzjz.hr

[32] Kahn CR, Weir CG, King LG, Jacobson MA, Moses CA, Smith JR : Joslin's diabetes mellitus, Selected chapters from the Fourteenth Edition, Boston, Lippincott Williams and Wilkins (2005); 308

[33] Williams PT, Vranizan KM, Austin MA, Krauss RM. (1993) Association of age, adiposity, alcohol intake, menstrual status, and estrogen therapy with high-density lipoprotein subclasses. Arterioscler Thromb; 13:1645-61.

[34] Mahan LK, Escott-Stump S: Krause's food and nutrition therapy, St. Louis, Saunders Elsevier (2008); 48-49, 838

[35] Smirčić Duvnjak L, Altabas V, Baretić M, Bakula M, Canecki Varžić S, Fabris-Vitković D, Jandrić Balen M, Jurišić Eržen D, Novak A,Tešanović S, Tripolski M: Smjernice za liječenje šećerne bolesti tip 2 Hrvatskog društva za endokrinologiju i dijabetologiju HLZ, (2017); http://www.hded.com.hr

[36] American Diabetes Association. (2018) Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. Diabetes Care 41 (Supplement 1); S38-S50.

[37] Magaš S. (2012) Tjelovježba i prehrana dijabetičkih bolesnika. Medix; 238-242

[38] Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. (2018) Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia; 61(12):2461-2498

[39] Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O.(2019) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J; 41(1):111-188

[40] Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT (2016) 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J; 37(39):2999-3058.

[41] Mohd Ali N, Yeap SK, Ho WY, Beh BK, Tan SW, Tan SG (2012) The promising future of chia, *Salvia hispanica L*., J Biomed Biotechnol; 2012:171956.

[42] EU Novel food catalogue (v.1.1) - European Commission (2019) https://www.ec.europa.eu

[43] Enes BN, Moreira LPD, Silva BP, Grancieri M, Lúcio HG, Venâncio VP, Mertens-Talcott SU, Rosa COB, Martino HSD (2020) Chia seed (*Salvia hispanica L*.) effects and their molecular mechanisms on unbalanced diet experimental studies: A systematic review. J Food Sci.;85(2):226-239

[44] Vuksan V, Rogovik AL, Jovanovski E, Jenkins AL (2009) Fiber facts: Benefits and recomendations for individuals with type 2 diabetes, Curr Diab Rep; 9: 405-411

[45] Fahrenba.M, Riccardi BA, Saunders JC, Lourie IN, Heider JG. (1965) Comparative effects of guar gum and pectin on human serum cholesterol levels. Circulation; 32(4S2):11-&.

[46] Capuano E. (2017) The behavior of dietary fiber in the gastrointestinal tract determines its physiological effect. Crit Rev Food Sci Nutr. 57(16):3543-3564

[47] Fahrenba M, Riccardi BA, Saunders JC, Lourie IN, Heider JG. (1965) Comparative effects of guar gum and pectin on human serum cholesterol levels. Circulation; 32(4S2):11-&.

[48] Kim EVV, Wong EYY.(1996) The relationship between viscosity of soluble fibers and their hypoglycemic effects. Korean J Nutrition.;29:615-21.

[49] Pan C, Gichira AW, Chen JM. (2015) Genetic variation in wild populations of the tuber crop *Amorphophallus konjac* (Araceae) in central China as revealed by AFLP markers. Genet Mol Res; 29;14(4):18753-63

[50] Maia-Landim A, Ramírez JM, Lancho C, Poblador MS, Lancho JL. (2018) Long-term effects of *Garcinia cambogia*/Glucomannan on weight loss in people with obesity, PLIN4, FTO and Trp64Arg polymorphisms. BMC Complement Altern Med; 18(1):26.

[51] Jenkins DJ, Wolever TM, Leeds AR, Gassull MA, Haisman P, Dilawari J, et al. (1978) Dietary fibres, fibre analogues, and glucose tolerance: importance of viscosity. Br Med J.; 1(6124):1392-4.

[52] Dea ICM, Morris ER, Rees DA, Welsh EJ, Barnes HA, Price J. (1977) Associations of like and unlike polysaccharides - mechanism and specificity in glactomannans, interating bacterial polysaccharides, and related systems. Carbohydr Res; 57:249-72.

[53] Chen Y, Zhao Z, Chen H, Brand E, Yi T, Qin M, Liang Z (2015) Determination of ginsenosides in Asian and American ginsengs by liquid chromatography-quadrupole/time-of-flight MS: assessing variations based on morphological characteristics. J Ginseng Res; 41(1): 10–22

[54] Qi L.W, Wang C Z, Yuan CS (2011) Ginsenosides from American ginseng: chemical and pharmacological diversity. Phytochemistry; 72(8), 689-99.

[55] Marcinek K, Krejpcio Z. (2017) Chia seeds (*Salvia hispanica*): health promoting properties and therapeutic applications – a review. Rocz Panstw Zakl Hig; 68(2):123-129

[56] Tavares Toscano L, Leite Tavares R, Oliveira Silva CS, Silva AS (2015): Chia induces clinically discrete weight loss and improves lipid profile only in altered previous values. Nutr Hosp; 31(3):1176-1182.

[57] Ho H, Lee AS, Jovanovski E, Jenkins AL, Desouza R, Vuksan V.(2013): Effect of whole and ground Salba seeds (*Salvia Hispanica L*.) on postprandial glycemia in healthy volunteers: a randomized controlled, doseresponse trial. Eur J Clin Nutr; 67(2):105-110.

[58] Nieman DC, Gillitt N, Jin F, Henson DA, Kennerly K, Shanely RA, Ore B, Su M, Schwartz S(2012): Chia seed supplementation and disease risk factors in overweight women: a metabolomics investigation. J Altern Complement Med; 18(7):700-708.

[59] Guevara-Cruz M, Tovar AR, Aguilar-Salinas CA, Medina-Vera I, Gil-Zenteno L, Hernández-Viveros I, López-Romero P, Ordaz-Nava G, Canizales-Quinteros S, Guillen Pineda LE, Torres N.(2012): A dietary pattern including nopal, chia seed, soy protein, and oat reduces serum triglycerides and glucose intolerance in patients with metabolic syndrome. J Nutr; 142(1):64-69.

[60] Jin F, Nieman DC, Sha W, Xie G, Qiu Y, Jia W (2012): Supplementation of milled chia seeds increases plasma ALA and EPA in postmenopausal women. Plant Foods Hum Nutr; 67:105-110.

[61] Nieman DC, Cayea EJ, Austin M.D, Henson DA,McAnulty SR, Jin F.(2009): Chia seed does not promote weight loss or alter disease risk factors in overweight adults. Nutr Res; 29(6):414-418.

[62] Vuksan V, Whitham D, Sievenpiper JL, Jenkins AL, Rogovik AL, Bazinet RP, Vidgen E, Hanna A (2007): Supplementation of conventional therapy with the novel grain Salba (*Salvia*

hispanica L.) improves major and emerging cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: results of a randomized controlled trial. Diabetes Care; 30(11):2804-2810.

[63] Vuksan V., Choleva L., Jovanovski E., Jenkins A.L., Au-Yeung F., Dias A.G., Ho H.V.T., Zurbau A., Duvnjak L. (2016): Comparison of flax (*Linum usitatissimum*) and Salba-chia (*Salvia Hispanica L.)* seeds on postprandial glycaemia and satiety in healthy individuals: A randomized, controlled, crossover study. Eur J Clin Nutr; 71(2):234-238.

[64] Vuksan V, Jenkins AL, Brissete C, Choleva L, Jovanovski E, Bazinet RP, Au-yeung F, Zurbau A, Ho HV, Duvnjak L, Sievenpiper JL, Josse RG, Hanna A (2017): Salba-chia (*Salvia hispanica L.*) in the treatment of overweight and obese patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled trial. Nutr Metab Cardiovasc Dis; 27(2):138-146

[65] Ho HVT, Jovanovski E, Zurbau A, Blanco Mejia S, Sievenpiper JL, Au-Yeung F, Jenkins AL, Duvnjak L, Leiter L, Vuksan V (2017): A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of konjac glucomannan, a viscous soluble fiber, on LDL cholesterol and the new lipid targets non-HDL cholesterol and apolipoprotein B. Am J Clin Nutr; 105(5):1239-1247

[66] Yoshida M, Vanstone CA, Parsons WD, Zawistowski J, Jones PJ. (2006) Effect of plant sterols and glucomannan on lipids in individuals with and without type II diabetes. Eur J Clin Nutr.; 60(4):529-37.

[67] Onakpoya I, Posadzki P, Ernst E (2014): The efficacy of glucomannan supplementation in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Am Coll Nutr; 33(1):70-8.

[68] Zalewski BM, Chmielewska A, Szajewska H. (2015): The effect of glucomannan on body weight in overweight or obese children and adults: a systematic review of randomized controlled trials. Nutrition; 31(3):437-42

[69] Chearskul S, Sangurai S, Nitiyanant W, Kriengsinyos W, Kooptiwut S, Harindhanavudhi T (2007): Glycemic and lipid responses to glucomannan in Thais with type 2 *diabetes mellitus*. J Med Assoc Thai.; 90(10):2150-7.

[70] Chen HL, Sheu WH, Tai TS, Liaw YP, Chen YC (2003): Konjac supplement alleviated hypercholesterolemia and hyperglycemia in type 2 diabetic subjects - a randomized double-blind trial. J Am Coll Nutr.; 22(1):36-42

[71] Huang CY, Zhang MY, Peng SS, Hong JR, Wang X, Jiang HJ, Zhang FL, Bai YX, Liang JZ, Yu YR, (1990): Effect of Konjac food on blood glucose level in patients with diabetes. Biomed Environ Sci.;3(2):123-31

[72] Vuksan V, Xu ZZ, Jovanovski E, Jenkins AL, Beljan-Zdravković U, Sievenpiper JL, Mark Stavro P, Zurbau A , Duvnjak L, Li MZC.(2019): Efficacy and safety of American ginseng (*Panax quinquefolius L.*) extract on glycemic control and cardiovascular risk factors in

individuals with type 2 diabetes: a double-blind, randomized, cross-over clinical trial. Eur J Nutr.; 58(3):1237-1245

[73] Gui QF, Xu ZR, Xu KY, Yang YM (2016): The Efficacy of Ginseng-Related Therapies in Type 2 *Diabetes Mellitus*: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. Medicine (Baltimore); 95(6)

[74] Shishtar E, Sievenpiper JL, Djedovic V, Cozma AI, Ha V, Jayalath VH, Jenkins DJ, Meija SB, de Souza RJ, Jovanovski E, Vuksan V(2014): The effect of ginseng (the genus *panax*) on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. PLoS One.; 29;9(9)

[75] Oh MR, Park SH, Kim SY, Back HI, Kim MG, Jeon JY, Ha KC, Na WT, Cha YS, Park BH, Park TS, Chae SW. (2014): Postprandial glucose-lowering effects of fermented red ginseng in subjects with impaired fasting glucose or type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. BMC Complement Altern Med.; 11;14:237

[76] Komishon AM, Shishtar E, Ha V, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Jovanovski E Ho HV, Duvnjak LS, Vuksan V.(2016): The effect of ginseng (genus *Panax*) on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. J Hum Hypertens.; 30(10):619-26.

[77] Vuksan V, Sievenpiper JL, Xu Z, Wong EY, Jenkins AL, Beljan-Zdravkovic U, Leiter LA, Josse RG, Stavro MP. (2001): Konjac-Mannan and American ginseng: emerging alternative therapies for type 2 *diabetes mellitus*. J Am Coll Nutr; 20(5 Suppl): 370S-380S

[78] Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner D, Vidgen E, Lapsley KG, Trautwein EA, Parker TL, Josse RG, Leiter LA, Connelly PW.(2003): The effect of combining plant sterols, soy protein, viscous fibers, and almonds in treating hypercholesterolemia. Metabolism; 52(11):1478-83

[79] Jenkins DJ, Jones PJ, Frohlich J, Lamarche B, Ireland C, Nishi SK, Srichaikul K, Galange P, Pellini C, Faulkner D, de Souza RJ, Sievenpiper JL, Mirrahimi A, Jayalath VH, Augustin LS, Bashyam B, Leiter LA Josse R, Couture P, Ramprasath V, Kendall CW (2015): The effect of a dietary portfolio compared to a DASH-type diet on blood pressure. Nutr Metab Cardiovasc Dis.; 25(12):1132-9

[80] Chiavaroli L, Nishi SK, Khan TA, Braunstein CR, Glenn AJ, Mejia SB, Rahelić D, Kahleová H, Salas-Salvadó J, Jenkins DJA, Kendall CWC, Sievenpiper JL. (2018): Portfolio Dietary Pattern and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials. Prog Cardiovasc Dis.; 61(1):43-53

[81] Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, de Souza R, Emam A, Parker TL, Vidgen E, Lapsley KG, Trautwein EA, Josse RG, Leiter LA, Connelly PW. (2003): Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods *vs* lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. JAMA. 23;290(4):502-10

[82] Ramprasath VR, Jenkins DJ, Lamarche B, Kendall CW, Faulkner D, Cermakova L, Couture P, Ireland C, Abdulnour S, Patel D, Bashyam B, Srichaikul K, de Souza RJ, Vidgen E, Josse RG, Leiter LA, Connelly PW, Frohlich J, Jones PJ (2014): Consumption of a dietary portfolio of cholesterol lowering foods improves blood lipids without affecting concentrations of fat soluble compounds. Nutr J. 18;13:101

[83] Cicero AFG, Fogacci F, Bove M, Veronesi M, Rizzo M, Giovannini M, Borghi C (2017): Short-Term Effects of a Combined Nutraceutical on Lipid Level, Fatty Liver Biomarkers, Hemodynamic Parameters, and Estimated Cardiovascular Disease Risk: A Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. Adv Ther.; 34(8):1966-1975.

[84] Cicero AF, Colletti A, Fogacci F, Bove M, Rosticci M, Borghi C (2017): Effects of a Combined Nutraceutical on Lipid Pattern, Glucose Metabolism and Inflammatory Parameters in Moderately Hypercholesterolemic Subjects: A Double-blind, Cross-over, Randomized Clinical Trial. High Blood Press Cardiovasc Prev.; 24(1):13-18.

[85] Cimaglia P, Vieceli Dalla Sega F, Vitali F, Lodolini V, Bernucci D, Passarini G, Fortini F, Marracino L, Aquila G, Rizzo P, Ferrari R, Campo G (2019): Effectiveness of a Novel Nutraceutical Compound Containing Red Yeast Rice, Polymethoxyflavones and Antioxidants in the Modulation of Cholesterol Levels in Subjects With Hypercholesterolemia and Low-Moderate Cardiovascular Risk: The NIRVANA Study. Front Physiol.; 11;10:217

[86] World Obesity Federation atlas: https://www.worldobesity.org › data

[87] Wilson ML.(2017): Prediabetes: Beyond the Borderline Nurs Clin North Am.;52(4):665-677.

[88] Ray G, Agarwala T (2019): A study of metabolic parameters in non diabetic patients with non alcoholic fatty liver disease - importance of dyslipidemia. Arq Gastroenterol.; 30;56(3):270-275

[89] Keith M, Kuliszewski MA, Liao C, Peeva V, Ahmed M, Tran S, Sorokin K, Jenkins DJ, Errett L, Leong-Poi H (2015): A modified portfolio diet complements medical management to reduce cardiovascular risk factors in diabetic patients with coronary artery disease. Clin Nutr.; 34(3):541-8

[90] Vuksan V, Jenkins AL, Rogovik AL, Fairgrieve CD, Jovanovski E, Leiter LA (2011): Viscosity rather than quantity of dietary fibre predicts cholesterol-lowering effect in healthy individuals., Br J Nutr.;106(9):1349-52.

[91] Gigleux I, Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, de Souza R, Emam A, Parker TL, Trautwein EA, Lapsley KG, Connelly PW, Lamarche B (2007): Comparison of a dietary portfolio diet of cholesterol-lowering foods and a statin on LDL particle size phenotype in hypercholesterolaemic participants. Br J Nutr.; 98(6):1229-36

[92] Mucalo I, Jovanovski E, Rahelić D, Božikov V, Romić Z, Vuksan V (2013): Effect of American ginseng (*Panax quinquefolius L.*) on arterial stiffness in subjects with type-2 diabetes and concomitant hypertension. J Ethnopharmacol.; 28;150 (1):148-53

[93] Rhee MY, Kim YS, Bae JH, Nah DY, Kim YK, Lee MM, Kim HY (2011): Effect of Korean red ginseng on arterial stiffness in subjects with hypertension. J Altern Complement Med.; 17(1):45-9.

[94] Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK. (2008): Medication compliance and persistence: terminology and definitions.Value Health; 11(1):44-7

[95] Jenkins DJ, Nguyen TH, Kendall CW, Faulkner DA, Bashyam B, Kim IJ, Ireland C, Patel D, Vidgen E, Josse AR, Sesso HD, Burton-Freeman B, Josse RG, Leiter LA, Singer W. (2008): The effect of strawberries in a cholesterol-lowering dietary portfolio. Metabolism.; 57(12):1636-44

[96] Damiot A, Demangel R, Noone J, Chery I, Zahariev A, Normand S, Brioche T, Crampes F, de Glisezinski I, Lefai E, Bareille MP, Chopard A, Drai J, Collin-Chavagnac D, Heer M, Gauquelin-Koch G, Prost M, Simon P, Py G, Blanc S, Simon C, Bergouignan A, O'GormanDJ (2019): A nutrient cocktail prevents lipid metabolism alterations induced by 20 days of daily steps reduction and fructose overfeeding: result from a randomized study. J Appl Physiol (1985); 1;126(1):88-101

[97] Wing DA, Rumney PJ, Hindra S, Guzman L, Le J, Nageotte M (2015): Pilot Study to Evaluate Compliance and Tolerability of Cranberry Capsules in Pregnancy for the Prevention of Asymptomatic Bacteriuria. J Altern Complement Med; 21(11):700-6

[98] Tessema J, Jefferds ME, Cogswell M, et al. (2009) Motivators and barriers to prenatal supplement use among minority women in the United States. J Am Diet Assoc; 109:102–108

[99] Administration FaD. Guidance for industry.(2008): *Diabetes mellitus*: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention. Rockville, MD: FDA;

[100] Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, Butterworth AS, Wormser D, Kaptoge S (2014): Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. JAMA.; 311(12):1225-33.

[101] United Kingdom Prospective Diabetes Study Group.(1998): UK Prospective Diabetes Study 23: risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes. BMJ; 316:823–828.

[102] Yazdanpanah S, Rabiee M, Tahriri M, Abdolrahim M, Rajab A, Jazayeri HE, Tayebi L.(2017): Evaluation of glycated albumin (GA) and GA/HbA1c ratio for diagnosis of diabetes and glycemic control: A comprehensive review. Crit Rev Clin Lab Sci.;54(4):219-232.

[103] Gajos G (2018): Diabetes and cardiovascular disease: from new mechanisms to new therapies. Pol Arch Intern Med.; 29;128(3):178-186.

[104] Jovanovski E, Khayyat R, Zurbau A, Komishon A, Mazhar N, Sievenpiper JL, Blanco Mejia S, Ho HVT, Li D, Jenkins AL, Duvnjak L, Vuksan V, (2019): Should Viscous Fiber Supplements be Considered in Diabetes Control? Results From a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Diabetes Care.;42(5):755-766.

[105] Kahleova H, Salas-Salvadó J, Rahelić D, Kendall CW, Rembert E, Sievenpiper JL, (2019): Dietary Patterns and Cardiometabolic Outcomes in Diabetes: A Summary of Systematic Reviews and Meta-Analyses. Nutrients.13;11(9)

[106] Viguiliouk E, Kendall CW, Kahleová H, Rahelić D, Salas-Salvadó J, Choo VL, Mejia SB, Stewart SE, Leiter LA, Jenkins DJ,Sievenpiper JL, (2019): Effect of vegetarian dietary patterns on cardiometabolic risk factors in diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Nutr.;38(3):1133-1145.

[107] Ruscica M, Pavanello C, Gandini S, Macchi C, Botta M, Dall'Orto D, Del Puppo M, Bertolotti M, Bosisio R, Mombelli G, Sirtori CR, Calabresi L, Magni P.(2019): Nutraceutical approach for the management of cardiovascular risk - a combination containing the probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 and red yeast rice extract: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nutr J. 22;18(1):13

[108] Reis SA, Conceição LL, Rosa DD, Dias MM, Peluzio Mdo C.(2014): Mechanisms used by inulin-type fructans to improve the lipid profile. Nutr Hosp.; 1;31(2):528-34.

[109] Roshanravan N, Mahdavi R, Alizadeh E, Jafarabadi MA, Hedayati M, Ghavami A, Alipour S, Alamdari NM, Barati M, Ostadrahimi A (2017): Effect of Butyrate and Inulin Supplementation on Glycemic Status, Lipid Profile and Glucagon-Like Peptide 1 Level in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Horm Metab Res.; 49(11):886-891.

[110] Liu F, Prabhakar M, Ju J, Long H, Zhou HW.(2017): Effect of inulin-type fructans on blood lipid profile and glucose level: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Nutr.; 71(1):9-20

[111] Dehghan P, Pourghassem Gargari B, Asgharijafarabadi M (2013): Effects of high performance inulin supplementation on glycemic status and lipid profile in women with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Health Promot Perspect.; 30;3(1):55-63

[112] Holscher HD, Bauer LL, Vishnupriya G, Pelkman CL, Fahey GC, Swanson KS, Gourineni V, Pelkman CL, Fahey GC Jr, Swanson KS (2015):Agave inulin supplementation affects the fecal microbiota of healthy adults participating in a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. J Nutr; 145:2025-32;

[113] Marquez-Aguirre AL, Camacho-Ruiz RM, Arriaga-Alba M, Padilla-Camberos E, Kirchmayr MR, Blasco JL, Gonzalez-Avila M.(2013): Effects of *Agave tequilana* fructans with different degree of polymerization profiles on body weight, blood lipids and fecal Lactobacilli/ Bifidobacteria in obese mice. Food Funct; 4:1237–44.

[114] Urias-Silvas JE, Cani PD, Delmee E, Neyrinck A, Lopez MG, Delzenne NM. (2008): Physiological effects of dietary fructans extracted from Agave tequilana Gto and Dasylirion spp. Br J Nutr; 99:254–61.

[115] Weickert MO, Pfeiffer AFH. (2018): Impact of Dietary Fiber Consumption on Insulin Resistance and the Prevention of Type 2 Diabetes. J Nutr.1;148(1):7-12.

[116] Magaš S, Poljičanin T, Šekerija M, Ajduković D, Metelko Z, Car N, Kern J (2009): Lifestyle habits of Croatian diabetic population: observations from the Croatian Adult Health Survey. Coll Antropol.; 33 Suppl 1:115-9.

[117] van Nielen M, Feskens EJ, Mensink M, Sluijs I, Molina E, Amiano P, Ardanaz E, Balkau B, Beulens JW, Boeing H, et al. (2014): Dietary protein intake and incidence of type 2 diabetes in Europe: the EPIC-InterAct case-cohort study. Diabetes Care; 37(7):1854–62.

[118] Weickert MO, Roden M, Isken F, Hoffmann D, Nowotny P, Osterhoff M, Blaut M, Alpert C, Gogebakan O, Bumke-Vogt C, et al.(2011): Effects of supplemented isoenergetic diets differing in cereal fiber and protein content on insulin sensitivity in overweight humans. Am J Clin Nutr; 94(2):459–71.

[119] Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN (1993): Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. J Clin Invest; 91(4):1351–1357

[120] Yuan H-D, Chung S-H (2010): Protective effects of fermented ginseng on streptozotocin induced pancreatic β-cell damage through inhibition of NF-κB. Int J Mol Med; 25(1):53–58

[121] Saboori S, Falahi E, Yousefi Rad E, Asbaghi O, Khosroshahi MZ (2019): Effects of ginseng on C-reactive protein level: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Complement Ther Med; 45:98-103

[122] Medina-Vera I, Sanchez-Tapia M, Noriega-López L, Granados-Portillo O, Guevara-Cruz M, Flores-López A, Avila-Nava A, Fernández ML, Tovar AR, Torres N (2019): A dietary intervention with functional foods reduces metabolic endotoxaemia and attenuates biochemical abnormalities by modifying faecal microbiota in people with type 2 diabetes. Diabetes Metab, 45(2):122-131

[123] Neale EP, Batterham MJ,Tapsell LC.(2016): Consumption of a healthy dietary pattern results in significant reductions in C-reactive protein levels in adults: a meta-analysis. Nutr Res. 36(5):391-401

[124] Dewulf E. M., Cani, P. D., Claus, S. P., Fuentes, S., Puylaert, P. G., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M. (2013). Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. Gut, 62(8), 1112–1121.

[125] Fernandes R, do Rosario VA, Mocellin MC, Kuntz MGF, Trindade EBSM (2017): Effects of inulin-type fructans, galacto-oligosaccharides and related synbiotics on inflammatory markers in adult patients with overweight or obesity: A systematic review. Clin Nutr; 36(5):1197-1206.

[126] Milajerdi A, Sadeghi A, Mousavi SM, Larijani B, Esmaillzadeh A (2020): Influence of Statins on Circulating Inflammatory Cytokines in Patients with Abnormal Glucose Homeostasis: A Meta-Analysis of Data From Randomized Controlled Trials. Clin Ther; S0149-2918(19)30593-4

8. ŽIVOTOPIS AUTORA

Autor je rođen 7. prosinca 1964. godine u Zagrebu. Osnovnu i srednju školu završio je Zagrebu. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1990. Nakon završenog obaveznog staža i položenog stručnog ispita u listopadu 1991., javlja se kao dragovoljac i sudjeluje u Domovinskom ratu u postrojbama HV-a. Godine 1993. zapošljava se u bjelovarskoj Hitnoj pomoći, a nakon dvije godine prelazi na Interni odjel bjelovarske Opće bolnice, te započinje specijalizaciju iz interne medicine 1996. godine. Godine 1999. na Sveučilišnoj klinici „Vuk Vrhovac“ završava poslijediplomski tečaj prve kategorije „Suvremena dijabetologija“, te od tada samostalno vodi Centar za dijabetes u bjelovarskoj Općoj bolnici, organizirajući dijabetološku službu u županiji po hrvatskom modelu. Specijalistički ispit iz interne medicine položio je 2000. godine. Radi na bjelovarskom internom odjelu kao odjelni liječnik baveći se prvenstveno dijabetologijom i endokrinologijom, te kliničkom prehranom. Godine 2003. završio je poslijediplomski tečaj prve kategorije „Dopplerska ultrazvučna dijagnostika bolesti krvnih žila“, a 2009. poslijediplomski tečaj prve kategorije „Metaboličke bolesti kostiju“. Godine 2010. položio je subspecijalistički ispit iz endokrinologije i dijabetologije. Bio je odgovorna osoba za endokrinologiju i dijabetologiju na Odjelu gastroenterologije, endokrinologije i dijabetologije Internog odjela bjelovarske Opće bolnice. U ožujku 2015. zapošljava se u Kliničkoj bolnici Merkur, Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma „Vuk Vrhovac“ u Zagrebu kao liječnik u Dnevnoj bolnici. U proteklih 20 godina specijalističkog staža bio je aktivni sudionik internističkih, dijabetoloških i endokrinoloških skupova, s međunarodnim sudjelovanjem, u zemlji i inozemstvu. Organizirao je u Bjelovaru stručni skup „Dani dijabetologa“ 2003. godine.

Bio je član upravnog odbora Hrvatskog društva za dijabetes i bolesti metabolizma.
Godine 2014. priznat mu je naziv primarijus.
Oženjen je i otac dvojice sinova.

Znanstveni i stručni radovi autora:

1. Magaš S., Poljičanin T., Šekerija M. , Ajduković D., Metelko Ž. , Car N., Kern J. (2009): Lifestyle Habits of Croatian Diabetic Population: Observations from the Croatian Adult Health Survey**,** Collegium Antropologicum, 33 Suppl 1 No. 1, 115-119

2. Fila B, Lovčić V, Sonicki Z, Magaš S, Sudar-Magaš Z, Malovrh M. (2014): Vein diameter after intraoperative dilatation with vessel probes as a predictor of success of hemodialysis arteriovenous fistulas. Med Sci Monit. 5;20:191-8.

3. Tarbuk A, Grancarić AM, Magaš S. (2015): Modified cotton socks - possibility to protect from diabetic foot infection. Coll Antropol. 39(1):177-83.

4. Ivanac-Janković R, Lovčić V, Magaš S, Šklebar D, Kes P. (2015): The novella about diabetic nephropathy. Acta Clin Croat. 54(1):83-91.

5. Fila B, Magaš S Pavić P, Ivanac R, Ajduk M, Malovrh M. (2016): The importance of success prediction in angioaccess surgery. Int Urol Nephrol. 48(9):1469-75

6. Magaš S (2010): Development of chronic complications in diabetics and potential role of food antioxidants; Kardio list, 5, 5-6,

7. Magaš S (2013): Incidence of modifiable cardiovascular risk factors and treatment of persons suffering from diabetes in the Bjelovar-Bilogora County during the period from 2001 to 2012**.,** Cardiologia Croatica, 8, 7-8

8. Magaš S (2012): Does the use of vitamin C affect the development of vascular complicatins in patients with diabetes?; Cardiologia Croatica, 7, 9-10,

9. Magaš S (2012): Diabetes and coronary artery disease: the importance of glycemic control**;** Cardiologia Croatica, 7, 1-2,

10. Magaš S (2012): Physical activity and diet in patients with *diabetes mellitus***;** MEDIX, 18 , 101/102

11. Magaš S (2013): Risk factors of osteoporosis**;** MEDIX, 19, 104/105

12. Magaš S (2011): Is there a role of gut microflora in diabetes control?; Infektološki Glasnik, 2,

13. Magaš S (2013): Cardiovascular effects of oral medications in the treatment of Type 2 diabetes; Cardiologia Croatica, 8 ,10-11,

14. Magaš S, Sudar Magaš Z.(2012): Pojavnost dijabetesa u Hrvatskoj, nekim sredozemnim i azijskim zemljama,te njegova povezanost s promjenama u prehrambenim navikama; HČJZ, 8, 29

15. Magaš S (2012): Nutrition for people with *diabetes mellitus* in tourism industry – does it exist at all?, Tourism, 60, 2,