

# Utjecaj mediteransko-redukcijske dijeta na regulaciju glikemije u pretilih pacijenata s inzulinskom rezistencijom

---

Šalgaj, Matija

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

*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:159:474249>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-14**



*Repository / Repozitorij:*

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



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

**Matija Šalgaj**

00582140171

**UTJECAJ MEDITERANSKO – REDUKCIJSKE DIJETE  
NA REGULACIJU GLIKEMIJE U PRETILIH  
PACIJENATA S INZULINSKOM REZISTENCIJOM**

**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet:** Osnove dijetoterapije

**Mentor:** doc. dr. sc. Ivana Rumora Samarin

**Zagreb, 2021.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA STRANICA

Završni rad

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

**Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda**  
**Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane**

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

### **Utjecaj mediteransko-redukcijske dijeta na regulaciju glikemije u pretilih pacijenata s inzulinskom rezistencijom**

**Matija Šalgaj, 00582140171**

**Sažetak:** Pretilost je zajedno s pridruženim komplikacijama velik izazov za zdravstveni sustav danas s obzirom na to da broj pretilih osoba bilježi stalan porast. Kao jedna od najčešćih komplikacija pretilosti navodi se šećerna bolest tipa 2, a kojoj prethodi stanje inzulinske rezistencije, čijim pravovremenim zbrinjavanjem je moguće odgoditi razvoj šećerne bolesti. Kao neupitno djelotvorna u odgodi nastanka šećerne bolesti i zbrinjavanju inzulinske rezistencije pokazala se prehrana, a kao posebno povoljna ona mediteranskog karaktera. Cilj ovog rada bio je ispitati utjecaj mediteransko – redukcijske dijeta na različite antropometrijske i biokemijske parametre kod pacijenata s inzulinskom rezistencijom. Svi su pacijenti do kraja trajanja praćenja reducirali svoju tjelesnu masu te značajno snizili koncentraciju glukoze u krvi, a pozitivan učinak vidljiv je i na parametre poput koncentracije ukupnog kolesterola, LDL-a, HDL-a i triglicerida.

**Ključne riječi:** glukoza, inzulinska rezistencija, mediteranska dijeta, pretilost

**Rad sadrži:** 29 stranica, 3 slika, 6 tablica, 48 literaturnih navoda

**Jezik izvornika:** hrvatski

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

**Mentor:** doc. dr. sc. Ivana Rumora Samarin

**Pomoć pri izradi:** dr. sc. Valentina Rahelić

**Datum obrane:** 8. rujna 2021.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

**Bachelor Thesis**

**University of Zagreb  
Faculty of Food Technology and Biotechnology**

**University undergraduate study  
Nutrition Department of Food Quality Control  
Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry**

**Scientific area: Biotechnical Sciences  
Scientific field: Nutrition**

**The impact of the Mediterranean diet on glycemic regulation in obese patients  
with insulin resistance**

**Matija Šalgaj, 00582140171**

**Abstract:** Along with its associated complications, obesity represents a major challenge for health care system since the number of people with obesity is on the rise nowadays. One of the most common complications of obesity is type 2 diabetes, which is preceded by a state of insulin resistance which, if not treated, can lead to development of diabetes. The diet therapy proved to be unquestionably effective in delaying the onset and management of insulin resistance especially diet with Mediterranean characteristics. The aim of this thesis was to examine the effect of Mediterranean – reduction diet on various anthropometric and biochemical parameters in hospital patients with insulin resistance. By the end of the monitoring, all patients reduced their body weight and significantly lowered their blood glucose concentrations. Positive effect was also seen on parameters such as total cholesterol, LDL, HDL and triglycerides concentrations.

**Keywords:** glucose, insulin resistance, Mediterranean diet, obesity

**Thesis contains:** 29 pages, 3 figures, 6 tables, 48 references

**Original in:** Croatian

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

**Mentor:** PhD Ivana Rumora Samarin, Assistant Professor

**Technical support and assistance:** Valentina Rahelić, PhD

**Defence date:** September 8th, 2021

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. TEORIJSKI DIO</b> .....	2
<b>2.1. PRETILOST I PREKOMJERNA TJELESNA MASA</b> .....	2
<b>2.2. ŠEĆERNA BOLEST (<i>Diabetes Mellitus</i>)</b> .....	3
<b>2.2.1 ŠEĆERNA BOLEST TIP 2</b> .....	6
<b>2.3. INZULINSKA REZISTENCIJA</b> .....	7
<b>2.3.1. DIJAGNOZA</b> .....	10
<b>2.3.2. PATOLOGIJA</b> .....	11
<b>2.3.3. PREHRANA</b> .....	13
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	17
<b>3.1. ISPITANICI</b> .....	17
<b>3.2. METODE</b> .....	18
<b>3.2.1 DIJETETIČKE METODE</b> .....	18
<b>3.2.2. ANTROPOMETRIJSKE I BIOKEMIJSKE METODE</b> .....	18
<b>3.2.3. STATISTIČKE METODE</b> .....	19
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	20
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	25
<b>6. LITERATURA</b> .....	26

# 1. UVOD

Pretilost je jedan od najvećih problema i opterećenja zdravstvenog sustava današnjice, a uzrok tome je najčešće neadekvatna prehrana i sjedilački način života. Problem sve više vidljiv i u mlađoj dobi, odnosno kod djece i adolescenata kod kojih može stvarati neželjene zdravstvene tegobe u kasnijoj dobi. Pretilost je dobro poznat čimbenik rizika za razvoj šećerne bolesti tipa 2, a nerijetko se ova dva stanja dijagnosticiraju istovremeno. U podlozi pretilosti i šećerne bolesti često se može naći metabolički poremećaj tzv. inzulinska rezistencija. Ona je karakterizirana tkivnom neosjetljivošću na djelovanje hormona inzulina koji je ključan u transportu glukoze u stanicu gdje se dalje iskorištava za dobivanje energije. Iako mehanizam nastajanja nije u potpunosti razjašnjen smatra se da bi sustavna upala uzrokovana s pretilosti mogla imati glavnu ulogu u alteracijama signalnih putova inzulina. Kao posljedica se javlja stanje hiperglikemije i hiperinzulinemije, a dolazi i do odlaganja masti u tkiva poput jetre, mišića i gušterače zbog pojačane lipolize gdje ti depoziti mogu djelovati lipotoksično. Potencijalno takva stanja dovode do razvoja različitih poremećaja kao što su metabolički sindrom, bolest nealkoholne masne jetre, sindrom policističnih jajnika itd. Utvrđeno je da upravo u toj fazi prije razvoja same šećerne bolesti pravilna prehrana u kombinaciji s tjelesnom aktivnosti može imati vrlo važnu ulogu u odgođi pojave bolesti. Kao vrlo povoljan obrazac prehrane pokazala se mediteranska dijeta koja može pozitivno utjecati na regulaciju glikemije i lipidnog profila zbog svog kvalitetnog sastava. U ovom radu cilj je bio utvrditi kakav će utjecaj imati propisana mediteransko-redukcijska dijeta (odgovarajuće energijske razine) na regulaciju glikemije u pretilih pacijenata kojima je postavljena dijagnoza inzulinske rezistencije.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. PRETILOST I PREKOMJERNA TJELESNA MASA

Pretilost se smatra jednim od najozbiljnijih javnozdravstvenih problema današnjice. To je bolesti modernog doba čija prevalencija u svijetu raste svake godine. Pretilost i komplikacije koje iz nje proizlaze (kronične nezarazne bolesti) uvelike opterećuju zdravlje pojedinaca i društva, ali i cjelokupni zdravstveni sustav. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) pretilost i prekomjernu tjelesnu masu možemo definirati kao abnormalno ili prekomjerno nakupljanje masnog tkiva koje predstavlja rizik za zdravlje pojedinca (WHO, 2020). Dijagnoza pretilosti najčešće se uspostavlja uz pomoć indeksa tjelesne mase (ITM, engl. *Body Mass Index*) koji predstavlja količnik tjelesne mase osobe (kg) i kvadrata tjelesne visine (m<sup>2</sup>). Pri čemu se za osobe starije od 20 godina ITM klasificira kao: pothranjenost (< 18,5 kg m<sup>-2</sup>); adekvatna tjelesna masa (ITM 18,5 - 24,9 kg m<sup>-2</sup>); prekomjerna tjelesna masa (25,0 - 29,9 kg m<sup>-2</sup>); odnosno pretilost - prvi stupanj (30,0 - 34,9 kg m<sup>-2</sup>); drugi stupanj (35,0 - 39,9 kg m<sup>-2</sup>); treći stupanj ili ekstremna pretilost (> 40,0 kg m<sup>-2</sup>) (WHO, 2020).

Pretilost posebice utječe na povećanu pojavnost bolesti kao što je šećerna bolest tipa 2, bolesti srca i krvnih žila te nekih tipova karcinoma. Možemo reći da je ovaj problem poprimio epidemijske razmjere s obzirom na broj zahvaćene populacije koji iz godine u godinu raste, a osobito u zemljama niskog ili srednjeg primanja (Durrer Shutz i sur., 2019). Podaci iz 2016. ukazuju kako je u svijetu bilo 1,9 milijardi osoba prekomjerne tjelesne mase starijih od 18 godina, a 650 milijuna od tog broja je pretilo. Činjenica da je otprilike 38 milijuna djece u dobi ispod 5 godina prekomjerne tjelesne mase ili pretilo, objašnjava nam da se radi o problemu koji je neovisan o dobi (SZO, 2020). Ovakav trend uočljiv je i na razini Republike Hrvatske gdje, iako je došlo do stagnacije pojavnosti u proteklim godinama, još uvijek imamo veliki udio osoba s prekomjernom tjelesnom masom ili pretilosti. 2018. godine utvrđeno je da 57,4 % osoba starijih od 18 godina ima prekomjernu tjelesnu masu (38,7 %) ili pretilost (18,7 %), a veći je broj pretilih muškaraca (Musić Milanović i Bukal, 2018). Europska inicijativa za praćenje debljine djece u Hrvatskoj, odnosno projekt „CROCOSI“, pokazao kako 35 % djece u dobi 8,0 – 8,9 godina ima prekomjernu tjelesnu masu i debljinu kao i da je problem učestaliji kod dječaka (17,8 %) nego kod djevojčica (11,9 %). Također je istim projektom pokazano kako je prevalencija najmanja u većim gradovima (11,0 %), a odmicanjem prema ruralnim područjima raste (18,0 %) (Musić Milanović i sur., 2021).

Učestalost pretilosti raste sa starenjem, a veći broj pretilih zabilježen je kod osoba ženskog spola (Chung Chooi i sur., 2018).

Razni čimbenici utječu na ispoljavanje i razvoj pretilosti poput genetske predispozicije, okolišnih čimbenika, tjelesne neaktivnosti, socioekonomskog statusa, ali u velikoj mjeri i nepravilna prehrana. Genetska predispozicija važan je parametar s obzirom na to da ona može biti odgovorna za 40 – 70 % slučajeva pretilosti. Studije su pokazale da je u kontekstu pojave pretilosti i metaboličkih poremećaja kao što je inzulinska rezistencija osim količine unesene energije važan je i izvor energije, frekvencija konzumacije određene vrste hrane i vremenski okvir u kojem se pojedina hrana konzumira (Kojta i sur., 2020). Manjak sna, odnosno nepravilna higijena spavanja povezana je s većom frekvencijom konzumiranja praznih kalorija, poglavito grickalica i alkohola što može dovesti do porasta na tjelesnoj masi (Golem i sur., 2014).

Jedan od važnijih razloga nastanka pretilosti je kalorijski suficit, odnosno stanje u kojem dolazi do većeg energijskog unosa od potrošnje. Kod pretjeranog energijskog unosa i pretežno sjedilačkog načina života dolazi do povećanja masnog tkiva, točnije stanice masnog tkiva ili adipociti rastu u promjeru što nazivamo hipertrofijom, a javlja se i povećanje broja adipocita što je hiperplazija. Ovisno o genetskoj predispoziciji kod pojedinih osoba doći će do povećanja procesom hipertrofije, hiperplazije ili njihove kombinacije, a smatra se da je proces hiperplazije favoriziran s obzirom na veću inzulinsku osjetljivost novonastalih adipocita koji su manjeg promjera (Arner i sur., 2009). Višak energije pohranjuje se u adipocitima u formi triglicerida.

## **2.2. ŠEĆERNA BOLEST (*Diabetes Mellitus*)**

Šećerna bolest ili dijabetes je multifaktorska kronična bolest koja predstavlja nemogućnost organizma da u dovoljnoj mjeri izlučuje inzulin (anabolički hormon kojeg luče  $\beta$  – stanice gušterače i ima ulogu u regulaciji metabolizma) ili ga stanice ne mogu efikasno iskoristavati. Ona zahvaća 463 milijuna ljudi, što ugrubo znači da svaka 11. osoba između 20 i 79 godina ima neki oblik šećerne bolesti, a 50% slučajeva ostaje nedijagnosticirano. Velik dio (otprilike 10%) finansijskih sredstava globalnog javnog zdravstva potroši se za zbrinjavanje šećerne bolesti i njezinih komplikacija (IDF Diabetes Atlas, 2019). Karakterizirana je povišenom koncentracijom glukoze u krvi ili hiperglikemijom čime, ako se ne tretira kroz dulji vremenski period, može doći do raznih akutnih, a onda i kroničnih komplikacija. Patološke promjene uzrokovane hiperglikemijom možemo podijeliti na dva dijela: makrovaskularne i mikrovaskularne. Mikrovaskularne komplikacije uključuju retinopatiju, dijabetičku nefropatiju i



neuropatiju, dok makrovaskularne podrazumijevaju moždani udar, bolesti srca i periferne arterijske bolesti. Također, kod dijabetičara se ponekad uočava i pojava depresije koja je povezana s narušenom kontrolom glikemije i lošijom kvalitetom života, a moguća je i pojava erektilne disfunkcije kod muškaraca (Halim i Halim, 2019). Prema etiologiji šećernu bolest možemo podijeliti na 4 glavne kategorije, kao što je to prikazano u Tablici 1.

**Tablica 1.** Podjela šećerne bolesti prema etiologiji (ADA, 2021)

		Karakteristike
1.	Tip 1 šećerna bolest	Djelomični ili potpuni nedostatak inzulina popraćen hiperglikemijom što je posljedica autoimunog razaranja $\beta$ -stanica gušterače
2.	Tip 2 šećerna bolest	Najčešće putem tkivne inzulinske rezistencije dolazi do progresivnog gubitka mogućnosti izlučivanja dovoljne količine inzulina iz $\beta$ -stanica gušterače
3.	Gestacijska šećerna bolest	Oblik šećerne bolesti koji se javlja u drugom ili trećem tromjesečju trudnoće
4.	Ostali specifični tipovi	Posljedica drugih razloga, npr. bolesti egzokrinog funkcije gušterače, genskim poremećajem inzulinskog djelovanja ili $\beta$ -stanične funkcije, korištenje lijekova, kemikalija...)

Tip 1 šećerne bolesti, poznat i kao inzulino-zavisni ili juvenilni tip, u većoj mjeri javlja kod djece i adolescenata, a čini 5-10% svih slučajeva oboljenja od šećerne bolesti. Kako bi oboljele osobe mogle održati normalnu koncentraciju glukoze u krvi podvrgnute su inzulinskoj terapiji bez koje bi opstanak bio nemoguć. Odrasli mogu sačuvati adekvatnu funkciju  $\beta$ -stanica gušterače i izbjeći nastajanje dijabetičke ketoacidoze, ali moguća je remisija bolesti čime postaju ovisni o inzulinu, odnosno dolazi do kasne (latentne) autoimune šećerne bolesti (ADA, 2021). Gestacijska šećerna bolest javlja se u oko 4 %, a kao razlog se navode metaboličke promjene u kasnoj trudnoći koje dovode do inzulinske rezistencije, odnosno predijabetesa. Uglavnom se stanje stabilizira nakon poroda, no takve žene imaju 30 – 60 % veći rizik za pojavu šećerne bolesti tipa 2 (Kokić, 2009).

Razvoju šećerne bolesti prethodi predijabetes, stanje povišene koncentracije glukoze, ali ne dovoljno visoke da se može dijagnosticirati šećerna bolest. Inzulinska rezistencija je uobičajena manifestacija predijabetesa.

Što ranija dijagnoza šećerne bolesti ima ključnu ulogu u njezinom razvoju i nastanku daljnjih komplikacija. Dijagnostički kriteriji su parametri: glukoza u plazmi natašte te vrijednost glukoze u plazmi određene tijekom provođenja oralnog testa tolerancije glukoze (nakon 120 minuta od započinjanja testa, odnosno kod trudnica nakon 60 i 120 minuta od početka testa), nasumičan uzorak glukoze u krvi i koncentracija glikiranog hemoglobina (HbA1c). Oralni test tolerancije glukoze (engl. *oral glucose tolerance test*, OGTT) predstavlja mjerenje glukoze u krvi prije i 2 sata nakon konzumiranja 75 g glukoze otopljene u vodi, dok je glikirani hemoglobin (HbA1c) odraz prosječne koncentracije glukoze u plazmi u posljednjih 8-12 tjedana (WHO, 2011). Iako su u dijagnostici primjenjivi svi testovi, u usporedbi s koncentracijom glukoze u plazmi natašte i HbA1c, koncentracija glukoze u plazmi određena OGTT-om pokazala se puno efektivnija u otkrivanju predijabetesa i dijabetesa (ADA, 2021). Prikladne vrijednosti navedenih dijagnostičkih parametara prikazane su u tablici 2.

**Tablica 2.** Dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti i/ predijabetesa (IDF Atlas, 2019)

	<b>Šećerna bolest</b> (ispunjen 1 ili više kriterija)	<b>Oštećena tolerancija glukoze natašte</b> (oba kriterija moraju biti ispunjena)	<b>Oštećena tolerancija glukoze postprandijalno</b> (oba kriterija moraju biti ispunjena)
Glukoza u krvi natašte	≥ 7,0 mmol/L (126 mg/dL)	6,1-6,9 mmol/L (110-125 mg /dL)	< 7,0 mmol/L (126 mg/dL)
Glukoza u krvi 2 sata nakon OGT tijekom OGTT testa	≥ 11,1 mmol/L (200 mg/dL)	< 7,8 mmol/L (140 mg/dL)	≥7,8 i <11,1 mmol/L (≥140 i <200 mg/dL)
HbA1c	≥ 6,5 % (48 mmol/mol)		
Nasumičan uzorak glukoze u krvi	> 11,1 mmol/L (200 mg/dL)		

### **2.2.1 ŠEĆERNA BOLEST TIP 2**

Šećerna bolest tipa 2 ili inzulin – neovisni tip najčešći je poremećaj s obzirom na to da je dijagnosticiran u 90 – 95 % svih dijagnosticiranih oboljelih od šećerne bolesti. Radi se o poremećaju djelovanja i/ili lučenja inzulina u čijoj pozadini se često nalazi tkivna otpornost na inzulin odnosno inzulinska rezistencija. Javlja se većim dijelom kod starijih osoba, no u posljednje vrijeme sve je veći broj djece s prekomjernom tjelesnom masom i pretilošću što znatno pogoduje razvoju šećerne bolesti tipa 2 u toj populaciji. Već kod predijabetesa potrebno je djelovati na rješavanju problema kako ne bi došlo do akutnih i kroničnih komplikacija povezanih sa šećernom bolesti tipa 2. Osnovni principi liječenja šećerne bolesti su pravilna prehrana, svakodnevna tjelesna aktivnost i terapijska edukacija, a za farmakološkim liječenjem poseže se tek kada osnovni principi podbace.

### 2.3. INZULINSKA REZISTENCIJA

Inzulinska rezistencija (IR) patološko je metaboličko stanje koje je primarno definirano oslabljenim odgovorom perifernih tkiva i organa na aktivnost inzulina, a može se definirati i kao nenormalan odgovor organizma na normalne koncentracije inzulina (Mantzoros Christos, 2021). Nedugo nakon razvoja prvih radio-imunoloških metoda 1960-ih godina koje su omogućile potpunu identifikaciju i kvantifikaciju inzulina opisao se po prvi puta i pojam IR. Otkriće inzulinskog receptora zasigurno je dovelo do boljeg razumijevanja, ali tek 1976. godine na receptorima je dokazan defekt koji možemo povezati s IR kod ljudi i popratnim komplikacijama (Aronis i Mantzoros, 2012). Jedna od glavnih funkcija inzulina je transport glukoze u stanice, a pošto je ta mogućnost kod dijagnoze IR smanjena višak glukoze dovest će do hiperglikemije. Kod zdravih osoba u stanjima visoke koncentracije cirkulirajuće glukoze  $\beta$  – stanice gušterače luče dovoljnu količinu inzulina koja bi zbrinula višak glukoze, ali kod poremećene funkcije inzulina njegova koncentracija će rasti i u konačnici dovesti do hiperinzulinemije što predstavlja inicijalnu fazu IR. Dugotrajna nemogućnost zbrinjavanja hiperglikemije uz kontinuiranu produkciju inzulina  $\beta$  – stanice će se „istrošiti“ što u konačnici može dovesti do razvoja šećerne bolesti tipa 2. U masnim stanicama, inzulin povećava unos cirkulirajućih lipoproteina iz krvi i reducira hidrolizu pohranjenih triglicerida pa će kod IR doći do smanjenog unosa i efikasnije mobilizacije lipida što dovodi do povećane koncentracije slobodnih masnih kiselina u krvi (Malik, 2015). Razvoj okolnosti od početnih naznaka IR pa sve do šećerne bolesti tipa 2 možemo sagledati i kroz 3 faze. Prva faza je faza razvitka IR gdje dolazi do povećanja koncentracije glukoze u krvi i povećanja mase  $\beta$  – stanica gušterače. U drugoj fazi  $\beta$  – stanice više nisu u mogućnosti kompenzirati rastuću razinu IR i nakon nje nastupa zapravo stanje predijabetesa, a treća faza prati razvoj iz predijabetesa do šećerne bolesti tipa 2 gdje  $\beta$  – stanice postaju nefunkcionalne, a koncentracija glukoze u krvi bilježi daljnji porast (Bulbul i sur., 2021).

Češće se javlja u zapadnjačkim kulturama, a s obzirom na etničku skupinu, bijelci kao i afro – amerikanci imaju izraženiju osjetljivost na inzulin i samim time manju učestalost IR (Raygor Viraj i sur., 2019). Starenje se također smatra rizičnim čimbenikom za razvoj IR i šećerne bolesti tipa 2. Kako dob odmiče dolazi do narušavanja funkcije mitohondrija, dolazi do nakupljanja masti između mišićnih stanica, povećanog stupnja upalnih reakcija, oksidativnog stresa, promjena enzima koji imaju ulogu u održavanju osjetljivosti na inzulin, razvija se sarkopenija itd., a sve to pridonosi razvoju mišićne IR (Shou i sur., 2020). Genetska predispozicija za šećernu bolest, izrazita tjelesna neaktivnost, povijest gestacijskog dijabetesa, visoki krvni tlak i ukupni kolesterol također su čimbenici rizika.

Prekomjerno nakupljanje adipoznog tkiva najčešći je razlog povezan s pojavom IR stoga je i fokus ovog rada na IR povezanoj s pretilosti, no postoji i nekoliko drugih čimbenika koji mogu imati utjecaj na pojavu IR. Prvenstveno utjecaj stresa koji može stvarati probleme pretjeranim lučenjem hormona koji djeluju antagonistički inzulinu poput kortizola, hormona rasta, kateholamina (adrenalin i noradrenalin) ili glukagona. Korištenje nekih lijekova poput glukokortikoida, antiretrovirusnih lijekova za HIV i oralne kontracepcije također predstavlja rizik od pojave IR. U kasnijoj trudnoći u placenti se luče pojedini hormoni poput placentalnog laktogena koji mogu ometati metabolizam inzulina. Lipodistrofija, odnosno abnormalna raspodjela masnog tkiva u organizmu, isto tako može imati ulogu u razvoju smanjene tkivne osjetljivosti na inzulin, a pretpostavlja se da je uzrok posljedična nepravilna raspodjela proteina adipoznog tkiva i lipotoksičnost (Bindlish i sur., 2015). Iako mehanizam kojim nastaje IR povezana s pretilosti nije u potpunosti shvaćen moguća objašnjenja postoje, no vrlo vjerojatno se radi o kombinaciji različitih razloga. Dvije su vrste adipoznog tkiva: smeđe i bijelo adipozno tkivo. Smeđe masno tkivo povezano je s procesom termogeneze, regulacijom tjelesne temperature i adipoznosti. Ranije se smatralo da je ono prisutno samo kratko vrijeme nakon rođenja, međutim sada znamo da ga posjeduju i odrasli u pojedinim anatomskim regijama. Koncentracije smeđeg adipoznog tkiva obrnuto su proporcionalne indeksu tjelesne mase, a sukladno tome njegov gubitak povezan je s povećanom pojavom bijelog masnog tkiva. S druge strane bijelo masno tkivo spremište je energije koje je od posebnog značaja za razvoj pretilosti i IR (McArdle i sur., 2013). Bijelo masno tkivo važan je endokrini organ u kojemu se sintetiziraju brojne bioaktivne molekule poglavito adipokini i citokini koji sudjeluju u metabolizmu lipida i glukoze, a poremećaj u njihovoj funkciji povezan je s pojavom IR i šećerne bolesti tipa 2 (Kojta i sur., 2020). Bijelo adipozno tkivo možemo naći kao potkožno, koje se obično akumulira u glutealnoj, femoralnoj i abdominalnoj regiji i visceralno koje možemo naći u omentalnoj, mezenteričnoj i perirenalnoj regiji. (Bulbul i sur., 2021). Ne samo da se razlikuju po svojoj morfologiji već i funkcionalnosti. Potkožno adipozno tkivo čini veći broj mali adipocita s većom osjetljivosti na inzulin, ono ima veću ekspresiju inzulina receptora pa je antilipolitički efekt inzulina jači. Visceralno adipozno tkivo karakterizirano je s većim brojem velikih adipocita što je jedan od razloga zbog čega je to tkivo podložnije razvoju IR. Općenito, studije su pokazale kako kod osoba oba spola koje imaju povišenu tjelesnu masu ili pretilost povećana količina visceralnog adipoznog tkiva povećava rizik za IR, a povećana količina potkožnog smanjuje (Kojta i sur., 2020).

Danas već postoji pozamašan broj dokaza da je pretilost povezana s određenim stupnjem sustavne upale ili inflamacije što se smatra jednom od ključnih stvari u nastanku IR. Kako se povećava masno tkivo tako adipociti luče kemotaktične faktore kao što su monocit

kemoatraktant protein – 1 (MCP – 1) i tumor nekrozni faktor alfa (TNF –  $\alpha$ ) koji uvjetuju upalni odgovor. MCP – 1 započinje migraciju monocita u visceralno adipozno tkivo i potiču njihovu diferencijaciju u makrofage. Nakon toga makrofagi luče pozamašne količine TNF –  $\alpha$  koji stimulira lipolizu i smanjuje mogućnost unosa glukoze putem GLUT4 ovisnog o inzulinu, biosintezu triglicerida i pospremanje adipocita u visceralnom adipoznom tkivu čime se povećava koncentracija cirkulirajućih triglicerida. U ovom slučaju dolazi će do nasumičnog odlaganja slobodnih masnih kiselina u različitim tkivima poput gušterače, mišića, jetre, krvnih žila bubrega ili srca (Ormazabal i sur., 2018). Smatra se da slobodne masne kiseline imaju važnu ulogu u aktivaciji upalnih puteva i mogu poremetiti funkciju inzulina (McArdle i sur., 2013).

Nekoć se smatralo da su glavni razlog za nastanak IR bili trigliceridi, no danas je veća pozornost usmjerena prema biološki aktivnim lipidima poput dugolančanih acil-CoA, ceramida i diacilglicerola koji dugoročno mogu djelovati lipotoksično. Pri ulasku u stanicu masne kiseline se aktiviraju vezanjem na koenzim A (CoA) pri čemu dobivamo dugolančane acil-CoA. Za njih se smatra da aktiviraju izoforme protein kinaze C koja onda fosforilira serinske ostatke inzulinskog receptora (IRS-1) što će narušiti djelovanje inzulina. Ukupni udio dugolančanih acil-CoA bio je veći je kod pretilih osoba i u potkožnoj i epikardnoj regiji, a u epikardnoj regiji zabilježena je korelacija između koncentracije palmitoil-CoA i HOMA-IR vrijednosti (Kojta i sur., 2020).

Apsorbirane i esterificirane masne kiseline potiču stvaranje i aktivaciju ceramida, centralne komponente metabolizma sfingolipida (Kojta i sur., 2020), koji također stimuliraju izoforme protein kinaze C i remete funkciju inzulina preko IRS-1. Koncentracija ceramida raste u mišićnom tkivu kod pretilosti i serumu kod dijagnosticirane šećerne bolesti tipa 2, a pretpostavlja se da je razlog tomu povećana koncentracija cirkulirajućih slobodnih masnih kiselina koje su potrebne za sintezu ceramida. Vježbanjem njihova koncentracija opada i povećava se inzulinska osjetljivost. Kod ljudi IR potiče de novo lipogenezu u jetri čime dolazi do nakupljanja ceramida i ostalih lipida i smanjuje se osjetljivost na inzulin (McArdle i sur., 2013).

Diacilgliceroli (DAG) su sekundarni glasnici koji sudjeluju u procesima kao što je proliferacija, diferencijacija i transdukcija signala u živčanom sustavu, a mogu se sintetizirati „de novo“ ili razlaganjem iz fosfolipida. Iako nema puno dokaza, njihovo nakupljanje je povezano s aktivacijom izoformi protein kinaze C što dovodi do poremećaja u signalizaciji inzulinom i do narušene translokacije GLUT4 transportnih proteina. Značajna pozitivna korelacija zabilježena

je između ukupne količine DAG i vrijednosti homeostatskog modela procjene inzulinske rezistencije (HOMA-IR) (Kojta i sur., 2020).

Postoji i hipoteza da je IR obrambeni mehanizam koji nastoji zaštititi stanice od oksidativnog stresa i popratnih oštećenja na način da izostavlja glukozu iz stanica koje su zasićene lipidima (McArdle i sur., 2013)

### 2.3.1. DIJAGNOZA

Inzulinska rezistencija (IR) se obično javlja bez popratnih simptoma što znatno otežava ranu dijagnozu i sprječavanje njezinog napretka. Kod dugoročne IR moguća je pojava tamnih mrlja, obično na stražnjoj strani vrata, ali moguće su i na laktovima, koljenima, zglobovima ili pazusima u sklopu stanja crne akantozе (lat. *acanthosis nigricans*). Još jedna klinička manifestacija može biti i poremećaj disanja tijekom spavanja odnosno opstruktivna apneja za čiju dijagnostiku je posebno korisna koncentracija inzulina u plazmi te omjer glukoze i inzulina (Pulić K. i sur., 2017). Za sada ne postoji metoda testiranja za inzulinsku rezistenciju u bolničkim okolnostima, što bi bilo od iznimne važnosti kako bi se reducirala incidencija šećerne bolesti tipa 2 i njenih popratnih kardiovaskularnih i malignih komplikacija posebice kod osoba s povećanom tjelesnom masom. Dijagnoza se često pretpostavlja nakon kliničkih dokaza o hiperglikemiji, dislipidemiji, abdominalnoj pretilosti i visokom krvnom tlaku (Mantzoros Christos i sur., 2021). Postoje testovi koji se ponekad koriste kod osoba prekomjerne tjelesne mase s normalnim krvnim tlakom i koje nemaju dijagnosticiranu šećernu bolest, no za sad niti jedan nije klinički prihvaćen (Mantzoros Christos i sur., 2021):

- **Serumski trigliceridi, omjer TG i HDL, inzulina natašte** – omjer triglicerida i HDL pokazao se značajnim u povezanosti s IR kod pretilе djece (Iwani i sur., 2017), određene gornje granice za svaki parametar mogu biti korisne pa je tako 130 mg/dL gornja granica za trigliceride, 3.0 za omjer TG-a i HDL-a i 15.7  $\mu$ U/L za inzulina
- **Omjer inzulina i glukoze natašte** – koristan u ranijim fazama kada je lučenje inzulina još adekvatno pri čemu je veći omjer povezan s većim stupnjem IR, a pokazao se vrlo preciznim u određivanju IR kod pretilih žena bjelkinja dijagnosticiranih sa sindromom policističnih jajnika (Legro i sur., 1998)
- **SHBG (spolni hormon vezujući globulin)** – IR se povezuje sa smanjenom ekspresijom gena za SHBG (Winters i sur., 2014) pa se sukladno tome pomoću njegove niska serumska koncentracija može predvidjeti razvoj šećerne bolesti tipa 2

U istraživačke svrhe, pojedine tehnike se koriste za određivanje IR (Mantzoros Christos i sur., 2021):

- **Hiperinzulinska euglikemična stezaljka (engl. *Hyperinsulinemic euglycemic clamp*)** – kontinuirana intravenozna otopina inzulina podiže i onda održava njegovu sistemsku koncentraciju („hiperinzulinemija“), s druge strane primjenjuje se promjenjiva infuzija glukoze sve dok se ne postigne ravnotežno stanje („euglikemija“) u kojem je brzina infuzije glukoze jednaka njezinom iskorištenju što je direktno povezano s osjetljivošću na inzulin (Kim, 2009). Smatra se zlatnim standardom za određivanje osjetljivosti na inzulin, no nije praktična za rutinsko kliničko korištenje.
- **IVGTT (intravenozni test tolerancije na glukozu)/ ITT (test tolerancije na inzulin)** – najčešće se koriste jer su jednostavnije za izvedbu
- **HOMA-IR** – najčešće korišten u velikim epidemiološkim studijama, a radi se o jednostavnom izračunu pomoću inzulina i glukoze natašte.

### 2.3.2. PATOLOGIJA

Inzulinska rezistencija može se naći u podlozi različitih kliničkih bolesti zajedno s ostalim metaboličkim poremećajima pa se nerijetko u literaturi povezuje s metaboličkim sindromom. Kad govorimo o IR povezanoj s pretilosti nekoliko je mogućih posljedica i dijagnoza osim stanja predijabetesa i šećerne bolesti (Mantzoros Christos i sur., 2021):

- Metabolički sindrom
- Kardiovaskularne bolesti
- Sindrom policističnih jajnika (engl. *Polycystic ovary syndrom*, PCOS)
- Bolest nealkoholne masne jetre (engl. *Nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD)
- Reumatoidni artritis
- Maligna stanja povezana s pretilosti (npr. rak endometrija)

Metabolički sindrom, sindrom X ili sindrom inzulinske rezistencije je naziv za skupinu različitih metaboličkih poremećaja koji dovode do bolesti srca, moždanog udara ili dijabetesa. Neki od sljedećih parametara mogli bi ukazivati na prisutnost metaboličkog sindroma: omjer struka veći od 102/88 za muškarce/žene, koncentracija glukoze natašte  $\geq 6,1$  mmol/L, koncentracija glukoze 2h nakon obroka  $\geq 7,7$  mmol/L, krvni tlak  $\geq 130/85$  mmHg, koncentracija triglicerida natašte  $\geq 1,7$  mmol/L, LDL  $\geq 2,59$  mmol/L ili HDL  $\leq 1,04/1,29$  za muškarce/žene (MSD, 2014.). Iako se točan razlog nastanka još uvijek ne može točno odrediti vjeruje se da je višak abdominalnog masnog tkiva i popratna IR jedno od mogućih objašnjenja.



Uz visoke koncentracije LDL – a, pušenje, povišen krvni tlak i šećernu bolest tip 1 i 2 koju su vrlo dobro poznati rizični čimbenici za razvoj kardiovaskularnih bolesti, IR, hiperglikemija i upalno stanje također mogu biti dobri pokazatelji. Kako IR mijenja metabolizam lipida tako dolazi do dislipidemije u vidu povećanja triglicerida i LDL – a u plazmi i smanjenja HDL – a što u kombinaciji s disfunkcijom endotela, koja je isto posljedica neadekvatnog djelovanja inzulina, može uzrokovati stvaranje aterosklerotskog plaka, a studije se pokazale kako njegovom stvaranju može pogodovati i hiperinzulinemija. Opravdanosti korištenja IR kao indikatora za kardiovaskularne komplikacije pridonosi činjenica da oko 30 % osoba s hipertenzijom ima neki oblik IR, a prevencija IR kod osoba 20 – 30 godina bez dijagnosticirane šećerne bolesti smanjuje šansu za infarkt miokarda za 42 % (Ormazabal i sur., 2018).

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) najčešći je endokrini poremećaj žena u reproduktivnoj dobi, a karakteriziran je policističnim jajnicima, izostanak ovulacije/mjesečnice, povišene razine androgenih hormona, hirsutizmom (pojava dlaka na mjestima gdje se inače ne pojavljuju), aknama i u mnogih se javlja neplodnost (McEwen i sur., 2018). Unatoč tkivnoj otpornosti na inzulin čini se da jajnici pokazuju određenu osjetljivost pa će hiperinzulinemija biti glavni pokretač poremećaja kod PCOS – a. Hiperinzulinemija koja se javlja kao kompenzatorni mehanizam uslijed nezbrinute IR dovodi do povećanog lučenja androgena na dva načina: 1) izravnom stimulacijom teka stanica (važnih za sintezu androgena) u jajnicima djelovanjem sinergistički s luteinizirajućim hormonom i 2) neizravno supresirajući produkciju SHBG u jetri što dovodi do povećanja testosterona u serumu (Pulić i sur., 2017), a upravo je hiperandrogenizam glavni razlog pojavi kliničkih manifestacija PCOS – a.

Smatra se da ključnu ulogu u razvoju bolesti nealkoholne masne jetre (NAFLD) ima IR s obzirom na činjenicu da 70 – 80 % pretilih i pacijenata s šećernom bolesti ima dijagnozu NAFLD – a (Kitade i sur., 2017). Kada adipozno tkivo više ne može pohranjivati energiju, akumulacija masti se djelomično odvija i u jetri gdje dolazi do lipotoksičnosti koja uzrokuje lokalnu IR. Takve metaboličke promjene uzrokuju širok spektar promjena na jetri koje mogu varirati od masne jetre, preko nealkoholnog steatohepatitisa i ciroze jetre pa sve do karcinoma.

Prevalencija IR kod osoba oboljelih od reumatoidnog artritisa veća je nego kod opće populacije. Brojne studije pokazale su pojavu medijatora upale kod reumatoidnog artritisa poput IL – 6 i TNF – a koji se povezuju i s IR, no mehanizam prema kojem bi IR mogla uzrokovati artritis ostaje nepoznat (Nicolau i sur., 2016). Studije su također pokazale kako je rak endometrija češći kod žena koje su dijagnosticirane s metaboličkim sindromom i s pretilošću povezanom IR (Yang i sur., 2019).

Isto tako, sve ja više dokaza kako oštećena inzulinska signalizacija ima ulogu u razvoju Alzheimerove bolesti pošto je i mozak organ osjetljiv na inzulin. Mehanizmi IR povezani s Alzheimerovom bolesti vrlo su slični onima kod periferne IR koja se javlja uslijed pretilosti, a uključuju kroničnu upalu niskog stupnja, inhibiciju inzulinskog receptor supstrata (IRS-1) preko TNF- $\alpha$  i stres endoplazmatskog retikuluma (Ferreira S. S. L. i sur., 2018.). Stoga se pretpostavlja da bi terapija usmjerena na liječenje periferne IR mogla biti prikladna i pomoći kod očuvanja inzulinske signalizacije u mozgu.

### **2.3.3. PREHRANA**

Ono što se pokazalo djelotvorno na regulaciju IR je prehrana, koja ima veliki potencijali reducirati degradaciju  $\beta$  – stanica gušterače i prevenirati daljnji napredak IR do šećerne bolesti tipa 2. S obzirom na prekomjerno nakupljanje adipoznog tkiva koje je jedan od glavnih razloga pojave IR, prehrambene intervencije trebale bi biti usmjerene primarno na restrikciju energije koja mora biti održiva kroz dulji vremenski period. Takve energijski siromašne dijetete često zahtijevaju eliminaciju određene hrane što može dovesti do nepridržavanja i ograničenog uspjeha. U kontekstu mršavljenja razmotrene su različite vrste prehrane s varijabilnim sastavom makronutrijenata kao potencijalna rješenja, kao što su dijetete s niskim udjelom masti, s visokim udjelom vlakana, s niskim udjelom ugljikohidrata i visokim udjelom proteina, s hranom niskog glikemijskog indeksa, i sl. Iako nemaju dugoročne prednosti, dijetete s niskim udjelom masti su kratkoročno učinkovite za redukciju tjelesne mase kod pretilih osoba, no glavni problem je pridržavanje takvog režima posebice kod osoba s IR. Pokazalo se kako dijetete s hranom niskog glikemijskog indeksa barem u kratkom periodu uzrokuju veći gubitak tjelesne mase i poboljšavaju lipidni profil u usporedbi s ostalim dijetetama no u kontekstu mršavljenja u pojedinim studijama dijetete s niskim glikemijskim indeksom se nisu pokazale bolje od dijeta s visokim glikemijskim indeksom (Weickert , 2012). Zhanping i sur. (2019) su meta analizom utvrdili kako visoko-proteinska dijeteta kratkoročno nije imala značajan učinak na glikemiju i krvni tlak, ali je došlo do značajnog pada u koncentracijama LDL-a, triglicerida, ukupnog kolesterola i HOMA-IR kod pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 pa se pretpostavlja da bi takva dijeteta mogla poboljšati inzulinsku osjetljivost, odnosno IR. Svakako treba imati na umu da hrana životinjskog podrijetla pogoršava stanje IR dok hrana biljnog podrijetla ima pozitivan učinak na inzulinsku osjetljivost kod zdravih pacijenata i onih sa šećernom bolesti (Zhanping i sur, 2019).

Kao vrlo povoljan obrazac prehrane pokazao se onaj mediteranskog tipa čija je posebna odlika poboljšavanje lipidnog profila, a time i smanjenje rizika za posljedice metaboličkog sindroma. Karakterizirana je visokim unosom biljne hrane (voće, povrće, leguminoze, orašasti plodovi i nerafinirane žitarice) i maslinovog ulja, srednjim do niskim unosom mliječnih proizvoda, ribe i mesa peradi, a preporuča se vrlo nizak unos crvenog mesa i slatkiša te konzumacija alkohola (uglavnom crnog vina) u umjerenim količinama. Iako mediteranska prehrana ne dovodi do smanjene učestalosti metaboličkog sindroma, pozitivno utječe na dobar dio njegovih komponenti kao što su tjelesna masa, opseg struka, arterijski tlak, koncentracije i inzulina u plazmi, ali utječe i na smanjenje koncentracija triglicerida, LDL- kolesterola i na povećanje HDL-kolesterola. Pokazalo se također da mediteranska dijeta smanjuje parametre upale poput C – reaktivnog proteina, interleukina – 6 i TNF –  $\alpha$  (Papadaki A. i sur., 2020). Maslinovo ulje koje je glavni izvor masti u mediteranskoj prehrani sadrži fenolne komponente poput oleuropeina i njegovih derivata koji su na životinjskim modelima na visoko-masnoj prehrani pokazali zaštitno djelovanje od akumulacije abdominalne masti i masne jetre i porasta na tjelesnoj masi (Mirabelli i sur., 2020) što je od iznimnog značaja za zbrinjavanje IR. Polifenoli su sastavne komponente biljaka koje imaju širok spektar funkcija i vrlo su zastupljene u mediteranskoj prehrani. Ovdje možemo istaknuti (-)-epikatehin koji se može naći u kakau i poboljšava osjetljivost na inzulin i antocijane koji su vjerojatno aktivni i mogu poboljšati stanje IR. Za ostale skupine poput kvercetina, fenolnih kiselina, stilbena hesperitina i dr. postoje naznake, no još je uvijek premalo rezultata da bi se utvrdio zaštitni učinak (Williamson i sur., 2020). Kod IR – povezanih bolesti, poput pretilosti, šećerne bolesti tipa 2, NAFLD, kognitivnog pada, kardiovaskularnih poremećaja, PCOS i drugih, mediteranska prehrana pokazala je zaštitno djelovanje, stoga se često preporučuje kao preventivna prehrana kako ne bi došlo do neželjenog ishoda (Kitade i sur., 2017).

Sastav i vrsta masti mogle bi imati ulogu u nastanku IR te šećerne bolesti. Negativni učinci trans-nezasićenih masnih kiselina u nastanku kardiovaskularnih oboljenja su dobro poznati, no iako postoje indikacije, njihova uloga u pojavi IR nije u potpunosti razjašnjena. Visok unos zasićenih masnih kiselina također bi mogao biti rizik za nastanak IR; prema epidemiološkim studijama, smatra se da zamjena zasićenih masnih kiselina s mononezasićenim može poboljšati inzulinsku osjetljivost, arterijski tlak i lipidni profil (Weickert, 2012). Anti-upalni učinak  $\omega$ -3 masnih kiselina djelovat će povoljno na upalne reakcije koje su karakteristične za IR. Pretpostavlja se da bi  $\omega$ -3 masne kiseline mogle prevenirati nastanak IR na način da moduliraju bioenergetiku mitohondrija i stres koji nastaje na endoplazmatskom retikulumu (Lepretti i sur., 2018).

Pretilost, visoko – masna prehrana ili kombinacija mogu dovesti do disbioze, odnosno neravnoteže crijevne mikroflore što može dovesti do povećane crijevne propusnosti putem pro – upalnih metabolita poput liposaharida (LPS) koji mogu djelovati na tkiva osjetljiva na inzulin na način da potiču nakupljanje triglicerida i lučenje pro – upalnih citokina što dovodi do IR (Williamson Gary i sur., 2020). Uzevši to u obzir važno je optimizirati zdravlje crijevne mikroflore kroz probiotičke i prebiotičke namirnice, ali i sveopću prehranu pošto znamo da postoji korelacija između disbioze i pretilosti kako ne bi došlo do ispoljavanja IR i posljedične šećerne bolesti. Sochol i sur. (2019) pokazali su kako unos nisko-masnih mliječnih proizvoda potencijalno može imati pozitivan učinak na HOMA-IR vrijednosti, opseg struka i tjelesnu masu.

Deficiti mikronutrijenata česti su kod metaboličkih poremećaja pa tako i IR, no suvišak određenih vitamina ili minerala također može stvoriti probleme u homeostazi glukoze. Koncentracije minerala i elemenata u tragovima poput joda, selena, kalcija, kroma, kobalta, borona i magnezija pridonose nastanku šećerne bolesti tipa 2. Homeostaza kalcija narušena je kod šećerne bolesti s obzirom na to da kalcij ima važnu ulogu u regulaciji IR i sekreciji inzulina. Suplementacija kalcijem kod deficita mogla bi imati pozitivne učinke na metabolizam glukoze. Pokazalo se kako višak joda narušava životni vijek stanice i sekreciju inzulina u  $\beta$  – stanicama gušterače, a pretpostavlja se da je razlog stres endoplazmatskog retikuluma i pojava pro – apoptotičnih proteina. Što se tiče željeza, koncentracije serumskog feritina kod osoba sa šećernom bolesti tipa 2 mogle bi imati učinak na inzulinsku osjetljivost i oksidativni stres pošto je željezo snažan pro-oksidans. Vrlo bitan kofaktor u transportu i metabolizmu glukoze je magnezij, a sudjeluje i u inzulinskoj kaskadi. Smanjena koncentracija unutarstaničnog magnezija narušava proteine za prijenos signala i blokira djelovanje inzulina u stanici. Krom se pokazao vrlo učinkovit u poboljšavanju tolerancije glukoze i smanjivanju razine IR. Iako još ne postoji puno dokaza postoje naznake da krom poboljšava vezanje inzulina na receptore i povećava broj raspoloživih receptora (Dubey , 2020).

Vitamin D, koji je u ovog kontekstu posebno istaknut, ima zaštitni učinak kod liječenja i prevencije IR kod pretilih pacijenata gdje poboljšava periferni unos glukoze i lučenje inzulina (dos Santos i sur., 2017). Novije studije upućuju na to da pozitivni učinci vitamina D nisu samo vezani uz osjetljivost na inzulin, već i na redukciju oksidativnog stresa, upale i epigenetske regulacije ekspresije gena (Szymczak – Pajor i sur., 2019). Nedovoljne koncentracije serumskog vitamina D uočene su kod 67 – 85 % žena dijagnosticiranih s PCOS – om stoga bi suplementacija mogla imati koristi. No, iako su dokazi o suplementaciji nepotpuni postoje naznake da bi vitamin D u kombinaciji s kalcijem, vitaminom K, cinkom ili magnezijem mogao

poboljšati metabolički profil kod žena s PCOS – om kod regulacije koncentracije glukoze i redukcije HOMA – IR vrijednosti (Łangowska i sur., 2018).

## 3. ISPITANICI I METODE

### 3.1. ISPITANICI

Svi ispitanici bili su uključeni u program savjetovanja (edukacija o odgovarajućoj dijetoterapiji i praćenje) u Službi za prehranu i dijetetiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Ispitanici su uključivani u program Službe za prehranu i dijetetiku prema preporuci njihova liječnika endokrinologa/dijabetologa, a zbog postavljene dijagnoze inzulinske rezistencije. Ispitanici su praćeni u različitim vremenskim intervalima i s različitim brojem posjeta, ovisno o potrebama (Tablica 3). Praćenje, kao i češći broj pregleda bili su onemogućeni zbog trajanja COVID – 19 pandemije tijekom koje su obustavljeni svi ne hitni pregledi. Uzeti su anonimni antropometrijski i biokemijski nalazi 15 različitih pacijenata od kojih je 11 žena i 4 muškarca različitih dobnih skupina, a s obzirom na indeks tjelesne mase kategorizirani su kao pretili. Prema dobivenim podacima pratio se utjecaj mediteransko – redukcijske dijeta na glikemiju, ali i ostale parametre poput koncentracije ukupnog kolesterola, HDL-a , LDL-a i triglicerida.

**Tablica 3.** Opći podaci o ispitanicima

Parametar	Ispitanici		
	Ukupno	Muškarci	Žene
Broj ispitanika (n)	15	4	11
Dob (godine) ( $\bar{x}\pm SD$ )	43,2 $\pm$ 12,9	45,3 $\pm$ 16,2	42,5 $\pm$ 12,4
Broj posjeta (n)	4,9 $\pm$ 3,4	6 $\pm$ 6,7	4,5 $\pm$ 1,4
Vremenski period praćenja (mjeseci)	9,6 $\pm$ 8,1	7 $\pm$ 9,4	10,5 $\pm$ 7,9
ITM ( $\text{kgm}^{-2}$ ) ( $\bar{x}\pm SD$ )	42,9 $\pm$ 12,8	40,7 $\pm$ 17,6	43,6 $\pm$ 11,6

ITM = indeks tjelesne mase

## **3.2. METODE**

### **3.2.1 DIJETETIČKE METODE**

Prehrambena intervencija kod pacijenata bila je mediteranska dijeta uz moguće potrebne preinake, što je ovisilo o svakom pojedinom pacijentu. Ukupan dnevni energijski unos propisana je svakom pojedincu ponaosob s obzirom na provedena antropometrijska mjerenja. Dijeta je u skladu s Odlukom o prehrani bolesnika u bolnicama (Odluka, 2015) koja je objavljena 2015. godine i aktualna je do danas. Namijenjena je prvenstveno osobama s lipoproteinemijom i arterijskom hipertenzijom. Unos energije ograničen je na 1900 – 2100 kcal, a unos makronutrijenata prati se kao postotak od ukupnog energijskog unosa pa se 10 – 20 % odnosi na proteine,  $\leq 35$  % na masti, a 45 – 60 % na unos ugljikohidrata. Sav unos hrane raspoređen je na 5 obroka, 3 glavna i 2 međuobroka. Kod unosa masti, ukupne zasićene i trans–masne kiseline potrebno je ograničiti na 10 % s tim da je se izbjegava unos trans – masti iz industrijski prerađene hrane čiji bi unos trebao biti manji od 1 %. Višestruko nezasićene masne kiseline također ograničiti na 10 %, a unos kolesterola na manje od 300 mg/dan. Naglasak je stavljen na jednostruko nezasićene masne kiseline biljnog podrijetla (kao ulje kod pripreme hrane preporuča se maslinovo), a kako bi se zadovoljio unos omega – 3 masnih kiselina preporuka je uvoditi 2 – 3 serviranja ribe tjedno, posebno masne plave ribe, a unos omega – 3 moguće je ostvariti preko i biljnih izvora (sjemenke, orašasti plodovi i pojedino zeleno lisnato povrće). Voće i povrće potrebno je unositi preko  $\geq 5$  serviranja dnevno, a mahunarke  $\geq 4$  serviranja tjedno. Preporuka za vlakna je 20 g/1000kcal, a unos soli ograničiti na 5 g/dan. Euhidraciju je potrebno ostvarivati preko adekvatnog unosa vode, vode bogate magnezijem i biljnih čajeva gdje je posebno istaknut zeleni čaj.

### **3.2.2. ANTROPOMETRIJSKE I BIOKEMIJSKE METODE**

Antropometrijska mjerenja provodila su se na početku svakog kontrolnog pregleda ispitanika. Uključivala su mjerenje tjelesne mase na kalibriranoj digitalnoj vagi s točnošću  $\pm 0,1$  kg (Omron Karada Scan), mjerenje tjelesne visine na stadiometru s točnošću  $\pm 0,5$  cm (Seca 0123, Portable stadiometer). Prilikom mjerenja ispitanicu su bili bez obuće i u laganoj odjeći.

Masa nemasnog tkiva izmjerena je uz pomoć uređaja *TANITA Body composition analyzer BC-418* koji radi na principu bioelektrične impedancije. Površina tijela za svakog ispitanika izračunata je uz pomoć računalnog programa „Dijetetičar“, KBC Zagreb, verzija 202.0.000.

Biokemijski parametri koji su određivani ispitanicima bili su glukoza natašte te lipidogram - ukupan kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliceridi.

Glukoza je određena enzimskom UV spektrofotometrijskom metodom s heksokinazom na uređaju Olympus AU 2700.

Ukupni kolesterol, kao i LDL-kolesterol određivani su enzimskom metodom na Olympus AU 2700. HDL-kolesterol određen je na istom uređaju imunokemijskom metodom, a trigliceridi spektrofotometrijskom metodom.

**Tablica 4.** Referentne vrijednosti ispitivanih biokemijskih parametara

<b>Biokemijski parametar</b>	<b>Referentni intervali</b>
<b>Glukoza u krvi (natašte)</b>	4,4 - 6,4 mmolL <sup>-1</sup>
<b>Ukupni kolesterol</b>	< 5,0 mmolL <sup>-1</sup>
<b>LDL kolesterol</b>	< 3,0 mmolL <sup>-1</sup>
<b>HDL kolesterol</b>	> 1,2 mmolL <sup>-1</sup>
<b>Trigliceridi</b>	< 1,7 mmolL <sup>-1</sup>

### **3.2.3. STATISTIČKE METODE**

Prikupljeni podaci o pacijentima analizirani su i obrađeni u paketu MS Excel. Rezultati su prikazani u obliku tablica i grafova. Za prikaz rezultata poput dobi, tjelesne mase, indeksa tjelesne mase, mase nemasne mase, površine tijela i koncentracije glukoze u krvi natašte, ukupnog kolesterola, triglicerida, LDL – a i HDL – a korištene uobičajene metode deskriptivne statistike i to aritmetička sredina ( $\bar{x}$ ), standardna devijacija (SD), a u raspravi su korišteni i udjeli (%) te je utvrđivano postojanje statistički značajne razlike promatranih parametara na početku i kraju istraživanja. Gubitak tjelesne mase kroz određen tijek praćenja za sve pacijente prikazan je raspršenim dijagramom, dok je promjena glukoze u krvi natašte prikazana 2D stupčastim dijagramom.

Statistička razina značajnosti utvrđena je na razini p manje od 0,05.



## 4. REZULTATI I RASPRAVA

Analizom prikupljenih podataka svih ispitanika uključenih u ovo istraživanje uočeno je da redukcijsko – mediteranska dijeta ima povoljan učinak na brojne antropometrijske parametre poput smanjenja tjelesne mase (TM), indeksa tjelesne mase (ITM) i površine tijela, a masa nemasnog tkiva se povećavala dok se sukladno tome masa masnog tkiva smanjivala (tablica 5).

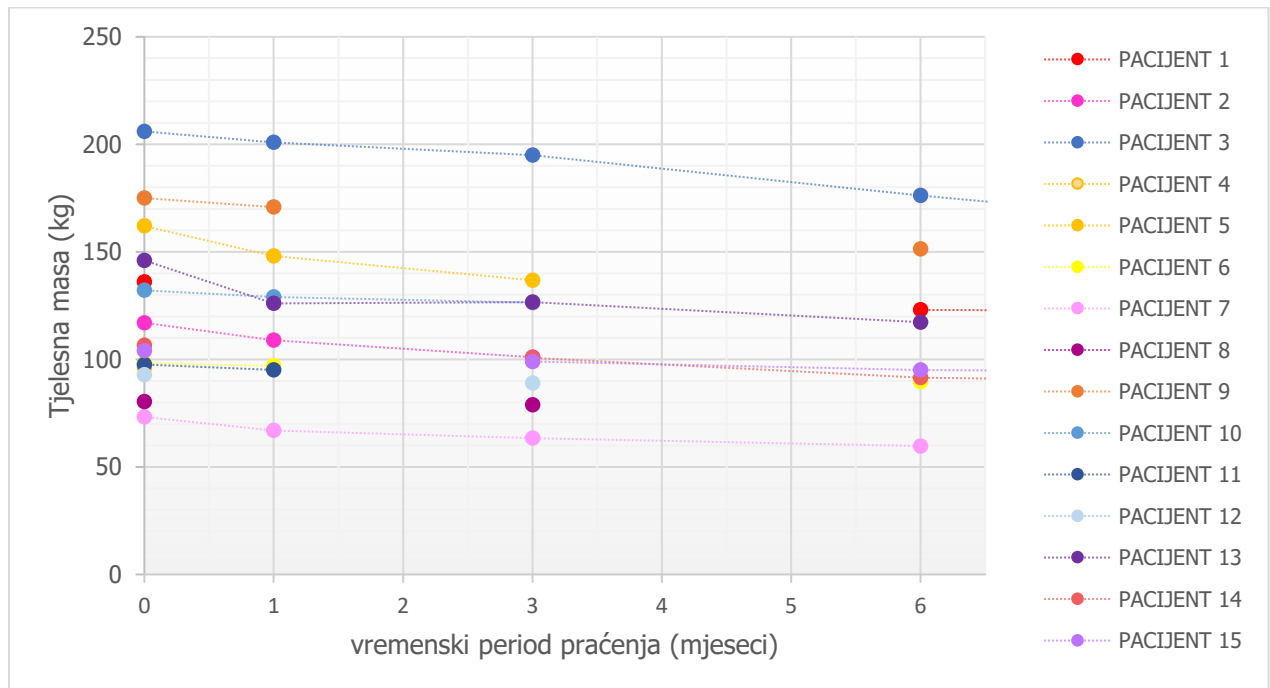
**Tablica 5.** Promjena antropometrijskih parametara (tjelesne mase, stupnja uhranjenosti, mase nemasnog tkiva i površine tijela) s obzirom na tijek praćenja i spol ispitanika

Parametar	Ispitanici			P*
	Ukupno (n=15)	Muškarci (n=4)	Žene (n=11)	
<b>TM (kg) (<math>\bar{x}\pm SD</math>)</b>				
prvo mjerenje	121,5 ± 37,5	132,1 ± 52,3	117,7 ± 33,1	0,074
posljednje mjerenje	104,0 ± 26,0	110,5 ± 21,7	101,6 ± 28,0	
<b>ITM (kgm<sup>-2</sup>) (<math>\bar{x}\pm SD</math>)</b>				
prvo mjerenje	42,9 ± 12,8	40,7 ± 17,6	43,6 ± 11,6	0,057
posljednje mjerenje	36,3 ± 8,6	33,7 ± 6,7	37,3 ± 9,4	
<b>Masa nemasnog tkiva (kg) (<math>\bar{x}\pm SD</math>)</b>				
prvo mjerenje	49,4 ± 14,1	65,1 ± 10,4	43,6 ± 10,6	0,234
posljednje mjerenje	52,9 ± 12,2	70,3 ± 5,8	46,6 ± 5,5	
<b>Površina tijela (m<sup>2</sup>) (<math>\bar{x}\pm SD</math>)</b>				
prvo mjerenje	2,2 ± 0,3	2,4 ± 0,4	2,2 ± 0,3	0,117
posljednje mjerenje	2,1 ± 0,3	2,3 ± 0,2	2,0 ± 0,3	

\* razlika između početnih i posljednjih mjerenja za ispitanike, značajno pri  $p < 0,05$

S obzirom na prikupljene podatke možemo potvrditi da je kod svih pacijenata došlo do redukcije tjelesne mase s obzirom na početnu, iako ta vrijednost nije pokazala statističku značajnost. U usporedbi sa prvim mjerenjem gdje je prosječna tjelesna masa bila 121,5 ± 37,5 kg, kod posljednjeg mjerenja u klinici prosječna masa svih pacijenata je bila 104,0 ± 26,0 kg što je gubitak od 14 %, a sukladno se smanjivala i vrijednost indeksa tjelesne mase. Ovakvi rezultati u skladu su s meta analizom objavljenom 2011. godine koja ukazuje da je kod mediteranske dijetete došlo do većeg gubitka tjelesne mase u usporedbi s kontrolnim dijetama, a u kombinaciji s restrikcijom unosa energije, tjelesnom aktivnosti i pridržavanjem dijetete dulje

od 6 mjeseci gubitak je još izraženiji (Esposito i sur., 2011). Nešto je veći gubitak zabilježen kod muškaraca koji su krenuli s većom prosječnom početnom tjelesnom masom. Slika 1 prikazuje kako se kretala tjelesna masa pacijenata kroz određen period praćenja, gdje se može vidjeti da je kod većine ispitanika, izuzev pacijenta 8, na prvim kontrolama došlo do značajnih promjena tjelesne mase.



Slika 1. Prikaz promjena tjelesne mase tijekom vremena

Od ostalih parametara koji su praćeni u ovom istraživanju, došlo je do redukcije ukupne površine tijela kod oba spola za 5 %, a masa nemasne mase se povećala za 7 % od početne. Možemo tvrditi da svi ovi parametri upućuju na promjenu statusa tjelesne mase i rasporeda masnog tkiva kao posljedicu izloženosti mediteranskoj dijeti sa smanjenim energijskim unosom.

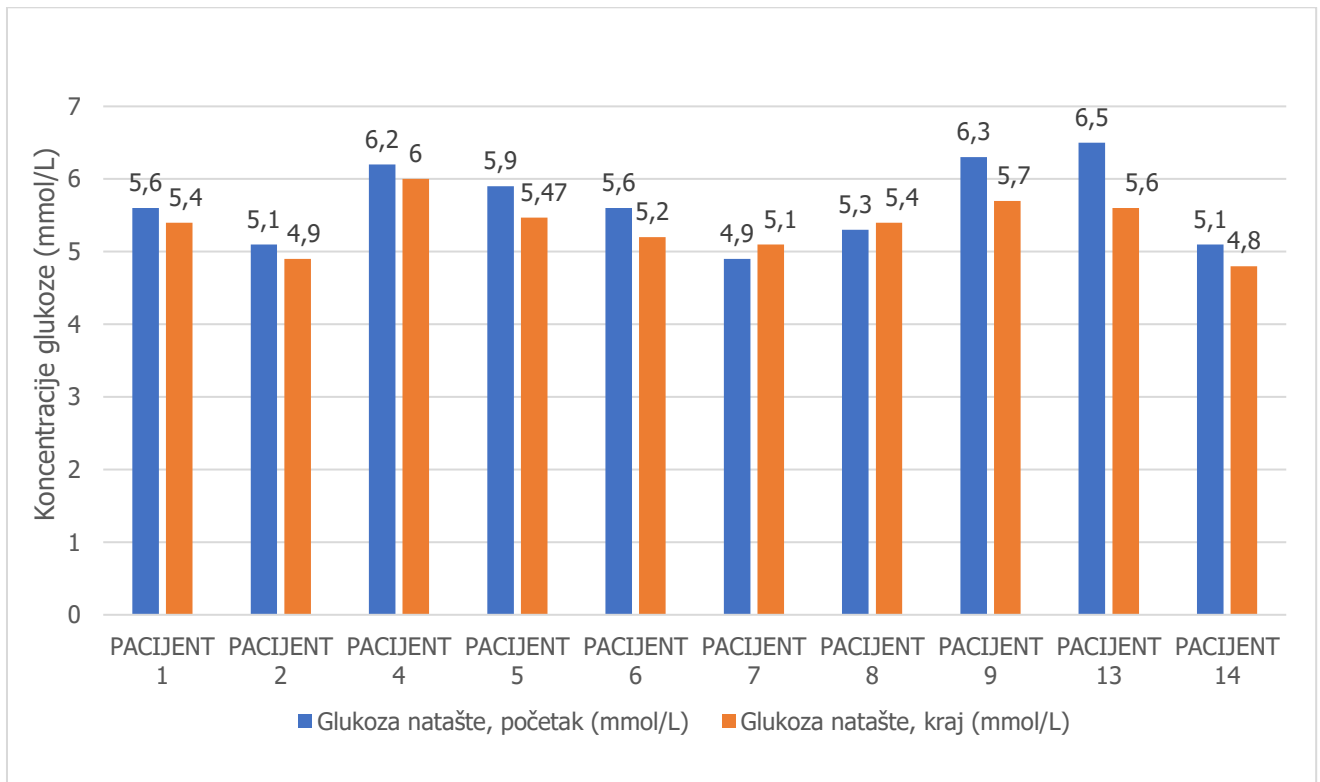
**Tablica 6.** Promjena biokemijskih parametara s obzirom na tijek praćenja i spol ispitanika

Parametar	Ispitanici			P*
	Ukupno (n=15)	Muškarci (n=4)	Žene (n=11)	
<b>Glukoza natašte</b> (mmolL <sup>-1</sup> ) ( $\bar{x} \pm SD$ )				
prvo mjerenje	6,5 ± 1,9	8,7 ± 2,6	5,7 ± 0,6	0,033
posljednje mjerenje	5,4 ± 0,6	5,7 ± 1,0	5,4 ± 0,4	
<b>Kolesterol ukupno</b> (mmolL <sup>-1</sup> ) ( $\bar{x} \pm SD$ )				
prvo mjerenje	4,8 ± 1,1	4,7 ± 0,5	4,9 ± 1,3	0,276
posljednje mjerenje	4,4 ± 1,1	3,5 ± 0,4	4,9 ± 1,1	
<b>HDL</b> (mmolL <sup>-1</sup> ) ( $\bar{x} \pm SD$ )				
prvo mjerenje	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,4	0,259
posljednje mjerenje	1,3 ± 0,3	1,0 ± 0,2	1,5 ± 0,2	
<b>LDL</b> (mmolL <sup>-1</sup> ) ( $\bar{x} \pm SD$ )				
prvo mjerenje	2,6 ± 0,8	2,3 ± 0,4	2,8 ± 0,9	0,257
posljednje mjerenje	2,4 ± 0,9	1,6 ± 0,6	2,7 ± 0,9	
<b>Trigliceridi</b> (mmolL <sup>-1</sup> ) ( $\bar{x} \pm SD$ )				
prvo mjerenje	2,4 ± 1,8	3,1 ± 2,9	2,0 ± 1,1	0,097
posljednje mjerenje	1,6 ± 1,1	1,9 ± 1,6	1,5 ± 0,9	

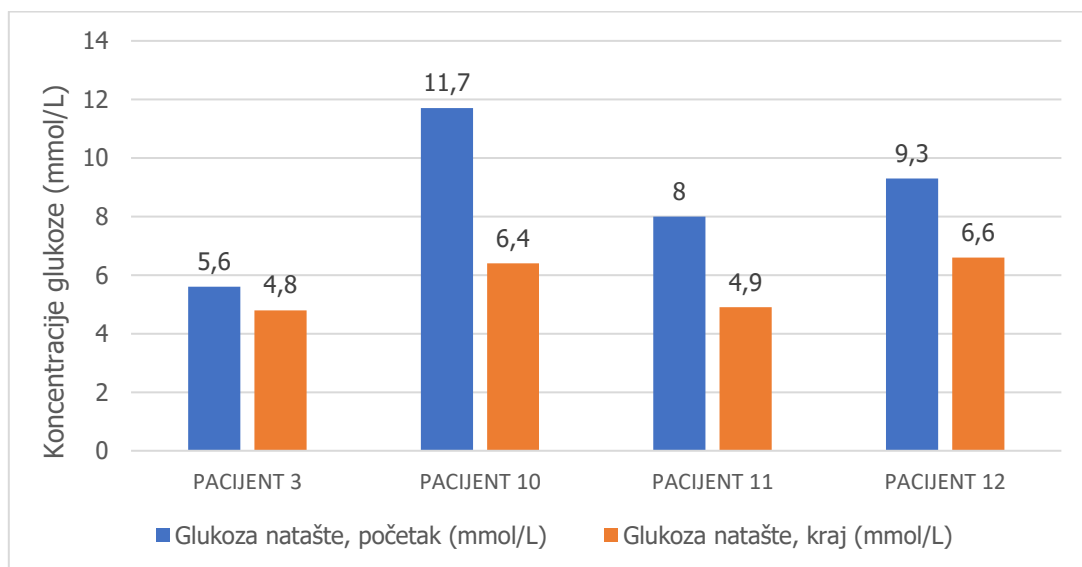
\* razlika između početnih i posljednjih mjerenja za ispitanike, značajno pri  $p < 0,05$

Povoljan učinak vidljiv je i na vrijednostima biokemijskih parametara (tablica 6). Iako pojedine studije ne pokazuju promjenu glukoze u krvi natašte kao rezultat mediteranskog obrasca prehrane (Carter i sur., 2014) kod ostalih je učinak vrlo izražen. Tako su Huo i sur. meta – analizom 9 studija pokazali kako mediteranska dijeta u usporedbi s kontrolnim dijetama ima povoljniji utjecaj na smanjenje koncentracija glukoze u krvi natašte, ali i na HbA1c te koncentracija inzulina natašte (Huo i sur., 2015). S tim trendom smanjenja koncentracije poklapaju se i rezultati ovog rada gdje glukoza natašte kod svih pacijenata u prosjeku u početku iznosi  $6,5 \pm 1,9$  mmol L<sup>-1</sup>, dok prilikom zadnjeg kliničkog posjeta iznosi  $5,4 \pm 0,6$  mmol L<sup>-1</sup> što se pokazalo statistički značajnim smanjenjem. Slika 2 prikazuje kako se kretala glukoza natašte kod žena, gdje je gotovo kod svih ispitanica došlo do pada glukoze u krvi (5 %), osim kod pacijentica označenih brojevima 7 i 8. Razlog tome može biti i prethodno spomenuto kretanje tjelesne mase kod pacijenta 8, a kao razlog može biti i ne pridržavanje propisane dijeta ili neki drugi razlog. Slika 3 prikazuje varijacije glukoze u krvi natašte kod muške populacije gdje možemo reći da je kod svih pacijenata došlo do redukcije i to za 34 %.

Zbog dijagnoze šećerne bolesti tipa 2 kod pacijenata označenih brojevima 10, 11 i 12 koncentracije glukoze u krvi su u startu bile veće, čemu se može pripisati veliki postotak redukcije.



Slika 2. Prikaz kretanja glukoze natašte kod ispitanika ženskog spola



Slika 3. Prikaz kretanja glukoze natašte kod ispitanika muškog spola

Također, u tablici 6 možemo uočiti smanjenje vrijednosti prosjeka koncentracije ukupnog kolesterola među svim ispitanicima od 8 %, no izolirajući samo ženski spol vidimo je došlo do pada od samo 0,36 % što nije velika promjena. Koncentracija LDL-a se reducirala u prosjeku za 8 %, a triglicerida se drastično smanjila za 33 %. Ako pacijente podijelimo po spolovima žene su reducirale serumske trigliceride za 25 %, a muškarci za 39 %. Ovi podaci slični su kao u studiji provedenoj 2004. godine koja predstavlja povoljan utjecaj mediteranski inspirirane dijeta kroz period od 4 tjedna na LDL (-22 %) , ukupni kolesterol (-17 %) i trigliceride (-17 %) (Ambring i sur., 2004). Iako se koncentracija HDL-a u cijeloj skupini pacijenata povećala za 8 %, neuobičajen je podatak da je došlo do njenog smanjenja kod muškog dijela populacije za 17 %, što nije uobičajeno s obzirom na meta – analizu koja je pokazala da se uz ostale parametra metaboličkog sindroma poboljšavala i koncentracija HDL – a, a što je bilo neovisno o spolu (Papadaki i sur., 2020).

## 5. ZAKLJUČAK

Promjenom životnih navika, poboljšanjem kvalitete prehrane i redovnim provođenjem tjelesne aktivnosti moguće je prevenirati stanje predijabetesa popraćenog s inzulinskom rezistencijom i njegovu daljnju progresiju u šećernu bolest tipa 2. U ovom kontekstu mediteranska dijeta predstavlja vrlo povoljnu opciju prehranbenog obrasca s obzirom da njezine komponente djeluju povoljno na poboljšavanje periferne osjetljivosti na inzulin, sustavne upale kao i na komponente metaboličkog sindroma, a kontrolirana energetska redukcija zasigurno omogućava kontinuiran pad na tjelesnoj masi. Ovaj rad pokazao je kako redukcijsko – mediteranski tip dijete pokazuje učinak na nekoliko praćenih antropometrijskih i biokemijskih parametara:

- Svi ispitanici u konačnici su smanjili svoju tjelesnu masu (14 %), a sukladno tome i vrijednosti indeksa tjelesne mase.
- Površina tijela smanjila se u prosjeku za 5 %, a mjerena masa nemasne mase smanjila se za 7 %.
- Zabilježeno je statistički značajno smanjenje koncentracije glukoze u krvi natašte kod svih ispitanika, a s obzirom na spol utvrđeno je smanjenje od 34 % kod muške populacije, a 5 % kod ženske.
- Iako ne statistički značajno, došlo je do smanjenja koncentracija svih parametara lipidograma. Koncentracije ukupnog kolesterola smanjile su se kod ispitanika u prosjeku za 8 %, a smanjenje je bilo manje izraženo kod ženskog spola. Smanjenje koncentracija serumskih triglicerida, kod ženskog spola bilo je 25 %, dok je kod muškog bilo 39 %. Smanjenje koncentracija LDL – a je u prosjeku bilo 8 %, a iako su koncentracije HDL – a kod ispitanika rasle (8 %), kada se pogleda muški dio ispitanika, došlo je do smanjenja od 17 %.

## 6. LITERATURA

- Ambring A., Friberg P., Axelsen M., Laffrenzen M., Taskinen M., Basu S., Johansson M. (2004) Effects of Mediterranean-inspired diet on blood lipids, vascular function and oxidative stress in healthy subjects. *Clinical Science* **106**: 519 – 25.
- ADA (2021) Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. ADA - American Diabetes Association. *Diabetes Care* **44**: Supplement 1.
- Arner E., Westermark P. O, Spalding L. K., Britton T., Rydén M., Frisén J., Bernard S., Arner P. (2010) Adipocyte Turnover: Relevance to Human Adipose Tissue Morphology. *Diabetes* **59**: 205 – 109.
- Bindlish S., Presswala S. L., Schwartz F. (2015) Lipodystrophy: Syndrome of severe insulin resistance. *Postgraduate Medical* **127**: 511- 516.
- Bulbul A., Rifat S., Greene M. W. (2021) Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **137**: 111315
- Carter P., Achana F., Troughton J., Gray L. J., Khunti K., Davies M. J. (2014) A Mediterranean diet improves HbA1c but not fasting blood glucose compared to alternative dietary strategies: a network meta-analysis. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* **27**: 280 – 297.
- Chung Chooi Y., Ding C., Magkos F. (2018) The epidemiology of obesity. *Metabolism – Clinical and Experimental* **92**: 6 – 10.
- Dubey P., Thakur V., Chattopadhyay M. (2020) Role of Mineral and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance. *Nutrients* **12**: 1864.
- Esposito K., Kastorini C., Panagiotakos D. B., Giuliano D. (2011) Mediterranean Diet and Weight Loss: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* **9**: 1 – 12.
- Ferreira L. S. S., Fernandes C. S., Vieira M. N. N., De Felice F. G. (2018) Insulin Resistance in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience* **12**: 830.
- Golem L. D., Martin-Biggers J. T., Koenigs M. M., Finn Davis K., Byrd-Bedbrenner C. (2014) An Integrative Review of Sleep for Nutrition Professionals. *Advances in Nutrition* **5**: 742 – 759.
- Halim, M., Halim, A. (2019). The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). *Diabetes & metabolic syndrome*, **13**: 1165 – 1172.

Huo R., Du T., Xu Y., Xu W., Chen X., Sun K., Yu X. (2015) Effects of Mediterranean – style diet on glycemic control weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta – analysis. *European Journal of Clinical Nutrition* **69**: 1200 – 1208.

IDF (2019) IDF Diabetes Atlas., 9 ed. Brussels, Belgium. IDF - International Diabetes Federation. <https://www.diabetesatlas.org/en/>

Iwani N., Jalaludin M., Zin R., Fuziah M., Hong J., Abqariyah Y., Mokhtar A., Nazaimoon M. (2017) Triglyceride to HDL-C Ratio is Associated with Insulin Resistance in Overweight and Obese Children. *Scientific Reports* **7**: 40055.

Kim J. K. (2009) Hyperinsulinemic – euglycemic clamp to assess insulin sensitivity in vivo. *Methods in Molecular Biology* **560**: 221 – 38.

Kitade H., Chen Guanliang, Ni Y., Ota T. (2017) Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments. *Nutrients* **9**: 387.

Kojta I., Chacińska M., Błachino – Zabielska A. (2020) Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients* **12**: 1305.

Kokić, S. (2009) Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix* **80/81**, 90-98.

Łangowska K., Bajerska J., Jamka M. (2018) The Role of Vitamin D Oral Supplementation in Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* **10**: 1637.

Legro R. S., Finegood D., Dunaif A. (1998) A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **83**: 2694 – 8.

Lepretti M., Martucciello S., Burgos Aceves M. A., Putti R., Lionetti L. (2018) Omega-3 Fatty Acids and Insulin Resistance: Focus on the Regulation of Mitochondria and Endoplasmic Reticulum Stress. *Nutrients* **10**: 350.

Malik M. O. (2015) Insulin resistance, ethnicity and cardiovascular risk. Doktorski rad. University of Glasgow, Glasgow.

Mantzoros C. (2011) Insulin resistance: Definition and clinical spectrum. <[https://www.uptodate.com/contents/insulin-resistance-definition-and-clinical-spectrum?search=insulin%20resistance&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/insulin-resistance-definition-and-clinical-spectrum?search=insulin%20resistance&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)> Pristupljeno 8. ožujka 2021.



- Mantzoros S. C., Aronis N. K. (2012) A brief history of insulin resistance: from the first insulin radioimmunoassay to selectively targeting protein kinase C pathways. *Metabolism* **61**: 445 – 9.
- McArdle M. A., Finucane O. M., Connaughton R. M., McMorrow A. M., Roche H. M. (2013) Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. *Frontiers in Endocrinology* **4**: 52.
- McEwen B., Hartmann G. (2018) Insulin resistance: and polycystic ovary syndrome (PCOS): Part 1. The impact of insulin resistance. *Journal of the Australian Traditional – Medicine Society* **24**: 214 – 219.
- Mirabelli M., Chiefari E., Arcidiacono B., Corigliano D. M., Brunetti F. S., Maggisano V., Russo D., Foti D. P., Brunetti A. (2020) Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases. *Nutrients* **12**: 1066.
- Mirabelli M., Russo D., Brunetti A. (2020) The Role of Diet on Insulin Sensitivity. *Nutrients* **12**: 3042.
- MSD priručnik dijagnostike i terapije (2014) Metabolički sindrom. Placebo d.o.o. Split <<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/poremecaji-prehrane/pretilost-i-metabolicki-sindrom/metabolicki-sindrom>> Pristupljeno 25. travnja 2021.
- Musić Milanović S., Bukal D. (2018) Epidemiologija debljine – javnozdravstveni problem. *Medicus* **27**: 7-13.
- Musić Milanović S., Lang Morović M., Križan H. (2021) Europska inicijativa praćenja debljine u djece, Hrvatska 2018./2019. (CroCOSI). Capak, K, ur. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb.
- Nicolau J., Lequerré T., Bacquet H., Vittecoq O. (2017) Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes. *Joint Bone Spine* **84**: 411 – 416.
- NIH (2021) Insulin Resistance & Prediabetes. NIH – National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, <<https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/what-is-diabetes/prediabetes-insulin-resistance>> Pristupljeno 25. travnja 2021.
- Odluka o standardu prehrane bolesnika u bolnicama (2015) Narodne novine **59** (NN 59/2015).
- Ormazabal V., Soumyalekshmi N., Elfeky O., Aguayo C., Salomon C. & Zuniga F. A. (2018) Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology* **17**: 122.

- Papadaki A., Nolen-Doerr E., Mantzoros C. S. (2020) The Effect of the Mediterranean Diet on Metabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials in Adults. *Nutrients* **12**: 3342.
- Pulić K., Klobučar Majanović S. (2017) Endokrinološki aspekti sindroma policističnih jajnika. *Liječnički vjesnik* **139**: 298 – 305.
- Raygor V., Abbasi F., Lazzeroni C. L., Kim S., Ingelsson E., Reaven M. G., Knowles W. J. (2019) Impact of race/ethnicity on insulin resistance and hypertriglyceridaemia. *Diabetes and Vascular Disease Research* **16**: 153 – 159.
- Shou J., Chen P. J., Xiao W. H. (2020) Mechanism of increased risk of insulin resistance in aging skeletal muscle. *Diabetology & Metabolic Syndrome* **12**: 14.
- Shutz Durrer D., Busetto L., Dicker D. (2019) European Practical and Patient – Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obesity Facts* **12**: 40 – 66.
- Sochol K. M., Johns T. S., Buttar R. S., Randhawa L., Sanchez E., Gal M., Lestrade K., Merzkani M., Abramowitz M. K., Mossavar-Rahmani Y., Melamed M. L. (2019) The Effect of Dairy Intake on Insulin Resistance: A Systematic Review and Meta Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients* **11**: 2237.
- Szymczak-Pajor I., Śliwińska A. (2019) Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients* **11**: 794.
- Weickert M. O. (2012) Nutritional modulation of insulin resistance. *Scientifica* **2012**: 424780.
- Williamson G., Sheedy K. (2020) Effects of Polyphenols on Insulin Resistance. *Nutrients*: 3135.
- WHO (2011) Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. WHO - World Health Organization, <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/70523>> Pristupljeno 25. travnja 2021.
- WHO (2021) Obesity and overweight. WHO - World Health Organization, <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>> Pristupljeno 15. ožujka 2021.
- Yang X., Wang J. (2019) The Role of Metabolic Syndrome in Endometrial Cancer: A Review. *Frontiers in Oncology* **9**: 7

## Izjava o izvornosti

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

*Matija Šalgaj*

---

Matija Šalgaj