

# Simulacija modela kinetike glukoze i inzulina primjenom glikemijskog opterećenja miješanih obroka

---

Maraš, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:159:572246>

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

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



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
PREHRAMBENO-BIOTEHNOLOŠKI FAKULTET

# DIPLOMSKI RAD

Zagreb, prosinac 2023.

Sara Maraš

**SIMULACIJA MODELA KINETIKE  
GLUKOZE I INZULINA  
PRIMJENOM GLIKEMIJSKOG  
OPTEREĆENJA MIJEŠANIH  
OBROKA**

Rad je izrađen u Laboratoriju za mjerenje, regulaciju i automatizaciju na Zavodu za procesno inženjerstvo Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Ane Jurinjak Tušek.

**ZAHVALA**

*Najveća hvala mentorici izv.prof.dr.sc. Ani Jurinjak Tušek bez koje ne bi bilo ovog rada.  
Iznimno sam Vam zahvalna na strpljenju i uloženom trudu.*

*Također, hvala mojim kolegicama koje su mi bile najveća potpora i pomoć tijekom studiranja  
sve ove godine te obitelji koja je bila uz mene od samog početka.*

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Diplomski rad

Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Zavod za procesno inženjerstvo  
Laboratorij za mjerenje, regulaciju i automatizaciju

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti

Znanstveno polje: Nutricionizam

Diplomski sveučilišni studij: Nutricionizam

### SIMULACIJA MODELA KINETIKE GLUKOZE I INZULINA PRIMJENOM GLIKEMIJSKOG OPTEREĆENJA MIJEŠANIH OBROKA

*Sara Maraš, univ. bacc. nutr. 0058213100*

**Sažetak:** Cilj rada bio je ispitati učinak glikemijskog opterećenja svakog miješanog obroka na koncentraciju glukoze i inzulina korištenjem matematičkog modela kinetike glukoze i inzulina u softverskom paketu WR Mathematica. Glikemijsko opterećenje određeno je pomoću tri različita jelovnika (jelovnik s niskim udjelom ugljikohidrata, dijabetički i s visokim udjelom ugljikohidrata) koji su razvijeni za tu svrhu. Rezultati su pokazali da jelovnik s visokim glikemijskim opterećenjem ima veliki učinak na razinu inzulina i glukoze u krvi. Postotak ugljikohidrata i bjelančevina ( $r = -0,9500$ ), kao i postotak ugljikohidrata i masti ( $r = -0,9855$ ) u jelovnicima su u negativnoj korelaciji. Uzimajući sve u obzir, glikemijsko opterećenje jednog obroka može se koristiti kao početna točka za modeliranje metabolizma glukoze i inzulina. Korištenje modela metabolizma glavnih nutrijenata omogućuje prilagođeni pristup planiranju obroka, a za osobe s dijabetesom dijeta s niskim glikemijskim opterećenjem pokazala se korisnom.

**Ključne riječi:** *sistemska biologija u nutricionizmu, model kinetike glukoze i inzulina, glikemijsko opterećenje, dijabetes tip 1*

**Rad sadrži:** 45 stranica, 13 slika, 10 tablica, 66 literaturnih navoda

**Jezik izvornika:** hrvatski

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

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Ana Jurinjak Tušek

**Stručno povjerenstvo za ocjenu i obranu:**

1. prof. dr. sc. Jasenka Gajdoš Kljusurić (predsjednik)
2. izv. prof. dr. sc. Ana Jurinjak Tušek (mentor)
3. izv. prof. dr. sc. Maja Benković (član)
4. izv. prof. dr. sc. Ivana Rumora Samarin (zamjenski član)

**Datum obrane:** 20. prosinca 2023.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Graduate Thesis

**University of Zagreb**  
**Faculty of Food Technology and Biotechnology**  
**Department of Process Engineering**  
**Laboratory for Measurement, Control and Automatisation**

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

**Graduate university study programme:** Nutrition

### SIMULATION OF GLUCOSE AND INSULIN KINETICS MODEL USING THE GLYCEMIC LOAD OF MIXED MEALS

*Sara Maraš, univ. bacc. nutr. 0058213100*

**Abstract:** The aim of the study was to examine the effect of each mixed meal's glycemic load on glucose and insulin concentration using a mathematical model of glucose and insulin kinetics in WR Mathematica software package. Glycemic load was determined using three different menus (low-carb, diabetic, and high-carb menus) that were developed for this purpose. The results showed that the high-glycemic load menu has a major effect on insulin and blood glucose levels. The percentage of carbs and proteins ( $r = -0.9500$ ), as well as the percentage of carbs and fats ( $r = -0.9855$ ) in the menus are negatively correlated. All things considered, the glycemic load of a single meal can be utilized as a starting point for modeling the metabolism of glucose and insulin. Using the main nutrient metabolism model enables a customized approach to meal planning, and for individuals with diabetes, a low-glycemic-load diet has been shown beneficial.

**Keywords:** *systems biology in nutrition, model of glucose and insulin kinetics, glycemic load, type 1 diabetes*

**Thesis contains:** 45 pages, 13 figures, 10 tables, 66 references

**Original in:** Croatian

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

**Mentor:** Ana Jurinjak Tušek, PhD, Associate professor

#### **Reviewers:**

1. Jasenka Gajdoš Kljusurić, PhD, Full professor (president)
2. Ana Jurinjak Tušek, PhD, Associate professor (mentor)
3. Maja Benković, PhD, Associate professor (member)
4. Ivana Rumora Samarin, PhD, Associate professor (substitute)

**Thesis defended:** 20<sup>th</sup> December, 2023

## Sadržaj

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>2. TEORIJSKI DIO .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. ULOGA SISTEMSKE BIOLOGIJE U NUTRICIONIZMU .....</b>	<b>2</b>
2.1.1. Personalizirana prehrana .....	4
<b>2.2. METABOLIZAM UGLJIKOHIDRATA .....</b>	<b>7</b>
2.2.1. Ugljikohidrati .....	7
2.2.2. Uloga glukoze u organizmu .....	8
<b>2.3. DIJABETES.....</b>	<b>10</b>
2.3.1. Dijabetička prehrana .....	10
<b>2.4. GLIKEMIJSKI INDEKS I GLIKEMIJSKO OPTEREĆENJE .....</b>	<b>12</b>
<b>2.5. INZULIN.....</b>	<b>14</b>
<b>3. EKSPERIMENTALNI DIO .....</b>	<b>16</b>
<b>3.1. MATERIJALI.....</b>	<b>16</b>
3.1.1. WR Mathematica .....	16
3.1.2. Matematički model metabolizma glukoze .....	17
3.1.3. Preporuke korištene za planiranje jelovnika .....	20
<b>3.2. METODE .....</b>	<b>20</b>
3.2.1. Planiranje jelovnika.....	20
3.2.2. Simulacija modela metabolizma glukoze i inzulina.....	21
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA .....</b>	<b>22</b>
<b>4.1. JELOVNICI S RAZLIČITIM GLIKEMIJSKIM OPTEREĆENJEM .....</b>	<b>22</b>
4.1.1. Jelovnik s visokim GO .....	22
4.1.2. Dijabetički jelovnik.....	24
4.1.3. Nisko ugljikohidratni jelovnik (nizak GO) .....	26
<b>4.2. ANALIZA JELOVNIKA .....</b>	<b>28</b>
4.2.1. Raspodjela makronutrijenata po obrocima.....	30
4.2.2. Glikemijsko opterećenje.....	33
<b>4.3. REZULTATI SIMULACIJE MODELA METABOLIZMA GLUKOZA- INZULIN.....</b>	<b>34</b>
<b>5. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>40</b>
<b>6. LITERATURA.....</b>	<b>41</b>



# 1. UVOD

U ljudskom tijelu, koncentracija glukoze u krvi primarno ovisi o prehrani. Konkretno, ugljikohidrati su jedina skupina makronutrijenata koja se direktno prevodi u glukozu u organizmu i njihova razgradnja kreće prva. Metabolizam ugljikohidrata osigurava stanici stalnu i nužno potrebnu opskrbu energijom. Glukoza u krvi je strogo regulirana putem hormona inzulina te poremećaj u sintezi inzulina ili njegovog vezanja na receptore stanica narušava tu homeostazu ravnoteže koncentracije glukoze u krvi i stanicama. To dovodi do povećane koncentracije glukoze u krvi koja posljedično može uzrokovati brojne zdravstvene probleme poput inzulinske rezistencije, kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa i slično. Osobe oboljele od dijabetesa moraju svakodnevno pratiti količinu konzumiranih ugljikohidrata i održavati normalnu glikemiju u krvi s ciljem da preveniraju daljnje komplikacije ove bolesti. Kako bi se olakšala analiza utjecaja udjela makronutrijenata na koncentraciju glukoze u krvi razvijeni su mnogobrojni matematički modeli. Matematički modeli metabolizma daju obično pojednostavljeni prikaz složenih biokemijskih procesa koji se odvijaju na razini stanice, organa ili cijelog organizma. Premda razvijeni na određenim pretpostavkama, dostupni matematički modeli metabolizma značajno ubrzavaju i olakšavaju analiziranje staničnih procesa i utjecaja okolišnih uvjeta na metabolizam makronutrijenata, a sve s ciljem personalizacije prehrane prema individualnim potrebama pojedinca.

Cilj ovog rada bio je analizirati utjecaj udjela ugljikohidrata izraženog kao glikemijsko opterećenje u pojedinačnim obrocima na koncentraciju glukoze i inzulina u krvi primjenom matematičkog modela kinetike glukoze i inzulina.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. ULOGA SISTEMSKE BIOLOGIJE U NUTRICIONIZMU

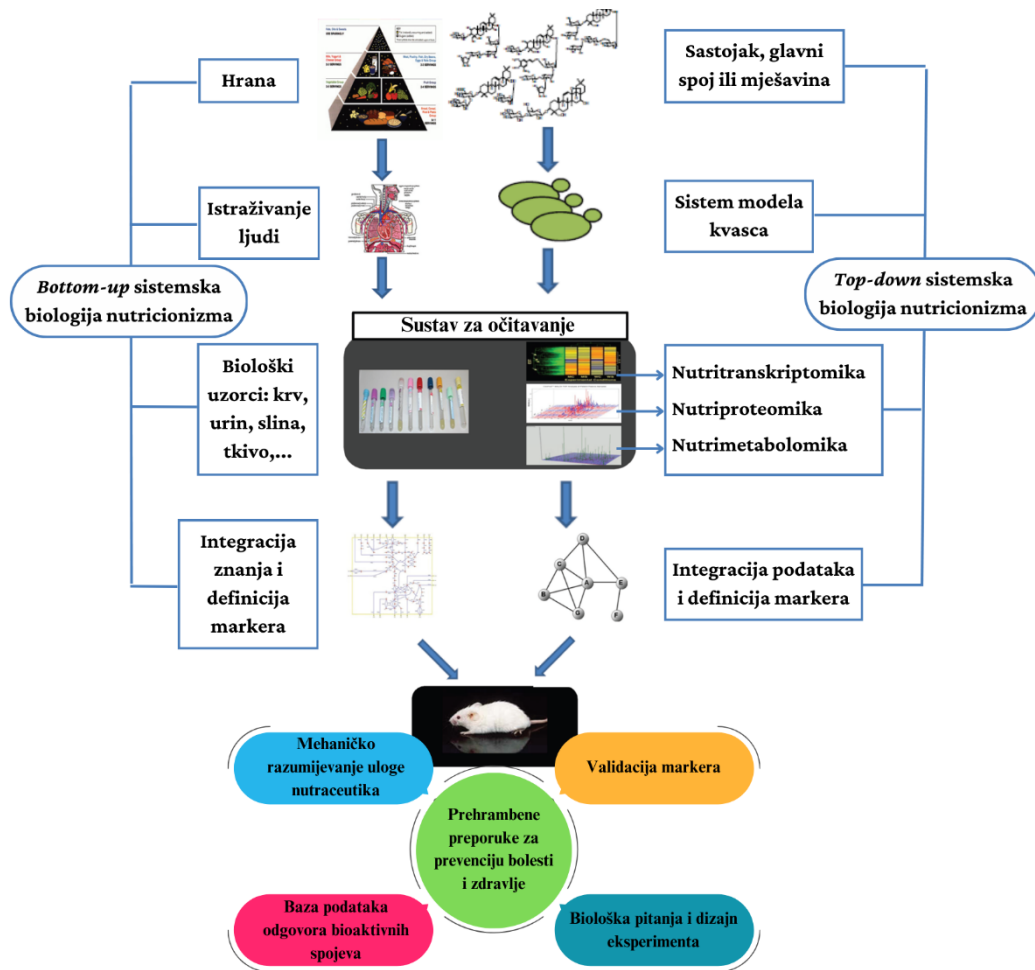
Sistemska biologija relativno je mlada znanost, a proizašla je iz biologije kao znanstvena grana koja primjenjuje računalno i matematičko modeliranje kako bi se istražili biološki sustavi koji često obuhvaćaju kompleksne metaboličke ili signalne mreže na višim, složenijim razinama. Prema Vidalu (2009) postoje 4 temeljne ideje koje reprezentiraju različitu prizmu kroz koju se život može razumjeti:

- gen je ključna komponenta nasljeđivanja,
- stanica je osnovna strukturna jedinica organizama,
- biologija proizlazi iz kemije i
- vrste se razvijaju i evoluiraju prirodnom selekcijom.

Ovi navedeni koncepti razvili su se u različita specijalizirana područja biologije (genetika i molekularna biologija, stanična biologija, biokemija i evolucijska biologija) te on smatra da sistemska biologija uvodi novi, peti pristup našem razumijevanju života, dodirujući peti temeljni aspekt biologije (Vidal, 2009).

S druge strane, sistemska biologija može se opisati kao kombinacija različitih tehnologija „-omike“ (engl. *omics*) u biološkim sustavima s ciljem generiranja velikih molekulskih skupova podataka (genomika, transkriptomika, metabolomika, proteomika, bioinformatika i računalno modeliranje). Integriranjem tih podataka u računalne modele, stvaraju se prediktivne mreže pomoću kojih znanstvenici pokušavaju razumjeti kako se promatrani biološki sustav na razini stanice, organa ili organizma ponaša u različitim uvjetima (Cassman, 2005). U tu svrhu, postojeća znanja o različitim biološkim komponentama prenose se na sistemsku razinu koja određuje funkciju organizma. Ljudski poremećaji i reakcije na hranjive tvari predstavljaju složene značajke koje uključuju interakcije među genima i između gena i okoliša, a također i među genetskim, proteomskim, metabolomskim i signalnim mrežama. Potreba za temeljnim razumijevanjem sastavnih dijelova složenih bioloških sustava bili su glavni razlog redukcionističkog pristupa koji je bio uglavnom primjenjivan u prošlosti da bi se to razjasnilo. Nedostatak analitičkih alata koji bi omogućili holistički pristup analiziranju takvih sustava bila je dodatna prepreka. No razvoj naprednih analitičkih tehnika omogućuje odmak od redukcionizma u korist pogleda na biologiju na razini sustava (Panagiotou i Nielsen, 2009).

U skladu s time, postoje dva pristupa sistemskoj biologiji prikazana na slici 1. Kod „*top-down*“ sistemske biologije upravo se ti podaci omike analiziraju na integrativan način, a modeli koji se koriste mogu biti neuronske mreže, grafovi ili statistički modeli. U većini slučajeva analiza je induktivna, bez neke specifične hipoteze, međutim, početnom analizom može se doći do neke hipoteze koja onda vodi do postavljanja modela koji se zatim procjenjuje prema podacima. Suprotno tome, „*bottom-up*“ sistemska biologija temelji se na detaljnom znanju koje se prenosi u matematičku formulaciju te se ona koristi za simulaciju ponašanja sustava, a primjer za to mogu biti enzimske reakcije. Često toliko detaljno znanje nije dostupno, stoga se „*bottom-up*“ sistemska biologija koristi evaluacijom različitih struktura modela (Nielsen, 2017; Nielsen i Jewett, 2008). Ova dva sustava međusobno se nadopunjuju: „*top-down*“ sistemska biologija služi za razumijevanje kako stanice rade na razini gena, kao što je izrada mape funkcija stanica na razini genoma, dok „*bottom-up*“ sistemska biologija omogućuje detaljan uvid u to kako određene komponente utječu na svojstva sustava s fokusom na vremenski tijek tih utjecaja (Nielsen, 2017).



**Slika 1.** Shematski prikaz sistemske biologije u nutricionizmu (prema Panagiotou i Nielsen 2009).

### 2.1.1. Personalizirana prehrana

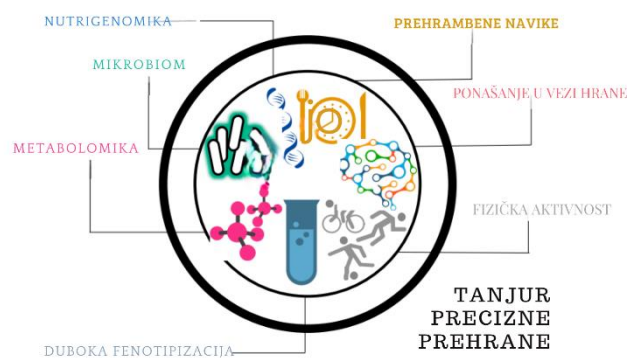
Do nedavno, znanstvenici na području nutricionizma promatrali su nutritivne komponente odvojeno, svaku za sebe. Međutim, ono što je falilo u toj priči je razumijevanje kako te komponente i sustavi komuniciraju međusobno i isprepleću se s procesima kao što je starenje i razvoj bolesti (Mc Auley, 2020). Poznato je da na sve stanične procese, od ekspresije gena pa sve do sinteze i razgradnje proteina, utječe prehrana i način života, a hranjive tvari i nenutritivni sastojci kompleksno mijenjaju metaboličke funkcije stanica. Razvojem tehnologija -omike u istraživanju prehrane, nastale su nove discipline poput:

- 1) nutrigenomike (proučava utjecaj prehrane na stabilnost DNA i ekspresiju gena),

- 2) nutrigenetike (proučava kako se razlike u genetici pojedinaca odražavaju na njihov odgovor na specifične načine prehrane, na konzumaciju funkcionalnih proizvoda ili suplementaciju u svrhu poboljšanja zdravlja),
- 3) nutritranskriptomike (analizira ekspresiju mRNA na razini jedne stanice ili u staničnoj populaciji kao odgovor na specifične prehrambene uvjete),
- 4) nutriproteomike (analizira strukture i funkcije proteina kao i protein-protein interakcije u stanicama za identifikaciju molekularnih ciljeva prehrambenih komponenti) i
- 5) nutrimetabolomike (obuhvaća mjerenje svih metabolita kako bi se pristupilo potpunom metaboličkom odgovoru organizma na prehrambeni podražaj) (Panagiotou i Nielsen, 2009).

Glavni fokus ovih istraživanja je na integraciji i primjeni takvih podataka radi identifikacije metaboličkih markera koji procjenjuju zdravstveni status ljudi i pružaju kvantitativne mjere učinaka prehrane na metabolizam (slika 1). Krajnji cilj je omogućiti nutricionistima da daju personalizirane prehrambene preporuke ljudima za održavanje zdravlja, a koje su temeljene na molekularnim oznakama dobivenim iz hrane te sprječavanje bolesti (Kaput, 2008).

Uz ovaj koncept personalizirane prehrane razvili su se i drugi slični pojmovi kao što je precizna prehrana, stratificirana i prilagođena prehrana, te u novije vrijeme metabotipizacija (Hillesheim i Brennan, 2023; Ordovas i sur., 2018). Toro-Martin i sur. (2017) preciznu prehranu opisuju kao pristup čiji je cilj razviti sveobuhvatnije i dinamičnije prehrambene smjernice koje u obzir uzimaju promjenjive parametre unutarnjeg stanja pojedinca i njegove vanjske okoline tijekom života. To bi značilo da se, osim genetici, pažnja pridaje i faktorima poput prehrambenih navika, ponašanja u vezi hrane, tjelesne aktivnosti, mikrobioma i metaboloma (slika 2). Smatraju da bi ovakav pristup prilagođene prehrane kod prevencije metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih bolesti bio obećavajući, međutim potrebno je još istraživanja na tu temu (Toro-Martin i sur., 2017).



**Slika 2.** Shematski prikaz čimbenika koji bi se trebali uzeti u obzir kod provođenja precizne prehrane (*prema* Toro-Martin i sur., 2017)

Nadalje, Hillesheim i Brennan (2023) u svom radu navode kako općepoznate prehrambene smjernice mogu loše utjecati na neke ljude jer nemaju svi isti metabolički profil. Oni se primarno fokusiraju na metabotipizaciju, tehniku koja može podijeliti pojedince u podskupine prema sličnom metaboličkom profilu, odnosno metabotipu. Primarni cilj ovakvog pristupa je identifikacija homogenih i klinički relevantnih podskupina za koje bi se mogle osmisliti optimalne intervencije za pozitivan učinak na zdravstvene ishode. Uz analizu istraživanja koja podupiru personaliziranu prehranu za određene podskupine, primjerice kod dijabetesa, znanstvenici navode kako je ipak ključna suradnja sa zdravstvenim stručnjacima kako bi se mogao provoditi ovakav pristup te bi trebalo dublje istražiti odnos između metaboličkih profila i određenih personaliziranih smjernica (Hillesheim i Brennan, 2023).

Sumarno gledajući, područje personalizirane prehrane još se intenzivno istražuje kako bi se bolje razumjela složenost ljudskog metabolizma i identificirali biomarkeri koji su povezani s prehrambenim poremećajima. Različite integrirane *-omics* tehnologije mogu pridonijeti boljem stratificiranju pacijenata za predviđanje rizika, rano dijagnosticiranje te vođenje preciznih tretmana i prognoza. Unatoč znanstvenim naprecima, ipak je potrebno više dokaza prije nego se ovakav pristup počne primjenjivati u kliničkoj praksi. Najčešći izazovi uključuju etičke i regulatorne probleme, visoke troškove *-omics* tehnologija, metodološke aspekte i analizu visokodimenzionalnih podataka (Ramos-Lopez i sur., 2022).

## 2.2. METABOLIZAM UGLJIKOHIDRATA

### 2.2.1. Ugljikohidrati

Ugljikohidrati su jedan od glavnih makronutrijenata u prehrani čovjeka, a sastoje se od šećera, škroba i vlakana (pektin, celuloza). Celuloza je glavna strukturna komponenta biljne stanice i ljudi nemaju enzime da bi ju razgradili dok škrob bez problema razgrađuju na molekule glukoze. Također, ljudski organizam sadrži i glikogen koji je primarno skladište glukoze u organizmu (Chandel, 2021a). Postoje različite klasifikacije ugljikohidrata, ali najčešće se dijele prema svojoj strukturi odnosno broju šećera koji sadrže i kako su međusobno vezani:

- monosaharidi su najjednostavniji oblik i sadrže jednu molekulu šećerne jedinice. Primjeri monosaharida su glukoza, fruktoza i galaktoza te se oni koriste kao osnovni izvor energije u stanicama.

- disaharidi su ugljikohidrati koji se sastoje od dvije šećerne jedinice odnosno monosaharida, a primjeri uključuju saharozu koja sadrži glukoza i fruktozu, laktozu (glukoza i galaktoza) te maltozu (2 molekule glukoze). U organizmu postoje enzimi koji razgrađuju disaharide na jednostavne jedinice, međutim kod primjerice laktoze, neki ljudi imaju manje ovog enzima ili ga uopće nemaju te zbog toga ne mogu razgrađivati ovaj disaharid. Njega tek u crijevima razlažu bakterije.

- oligosaharidi sadrže u pravilu 3 do 10 šećernih jedinica i rjeđe se javljaju u hrani u odnosu na druge ugljikohidrate. Najčešće su to rafinoza, stahioza i verbaskoza.

- polisaharidi su složeni ugljikohidrati sastavljeni od 3 ili više povezanih monosaharida, a glavni predstavnici ove skupine su škrob, glikogen i celuloza (Kiely i Hickey, 2022; Ahnen i sur, 2020).

Nadalje, ugljikohidrati se mogu svrstati u još jednu skupinu, a to su glikokonjugati – modificirane forme glukoze koje se vežu kovalentno na proteine (glikoproteini) ili lipide (glikolipidi) koji imaju važnu ulogu u staničnim membrana i imunološkom sustavu (Chandel, 2021a).

Probavljivost samih ugljikohidrata ovisi o njihovoj strukturi pa tako neprobavljivi ugljikohidrati poput celuloze netaknuti dopijevaju u debelo crijevo i služe kao izvor hrane korisnim bakterijama (Kiely i Hickey, 2022). Osim toga, ovakvi neprobavljivi ugljikohidrati, odnosno vlakna djeluju na cijeli probavni trakt na način da usporavaju apsorpciju te smanjuju kolesterol u serumu, a također povećavaju sitost pa se zbog tog smanjuje konzumirana količina

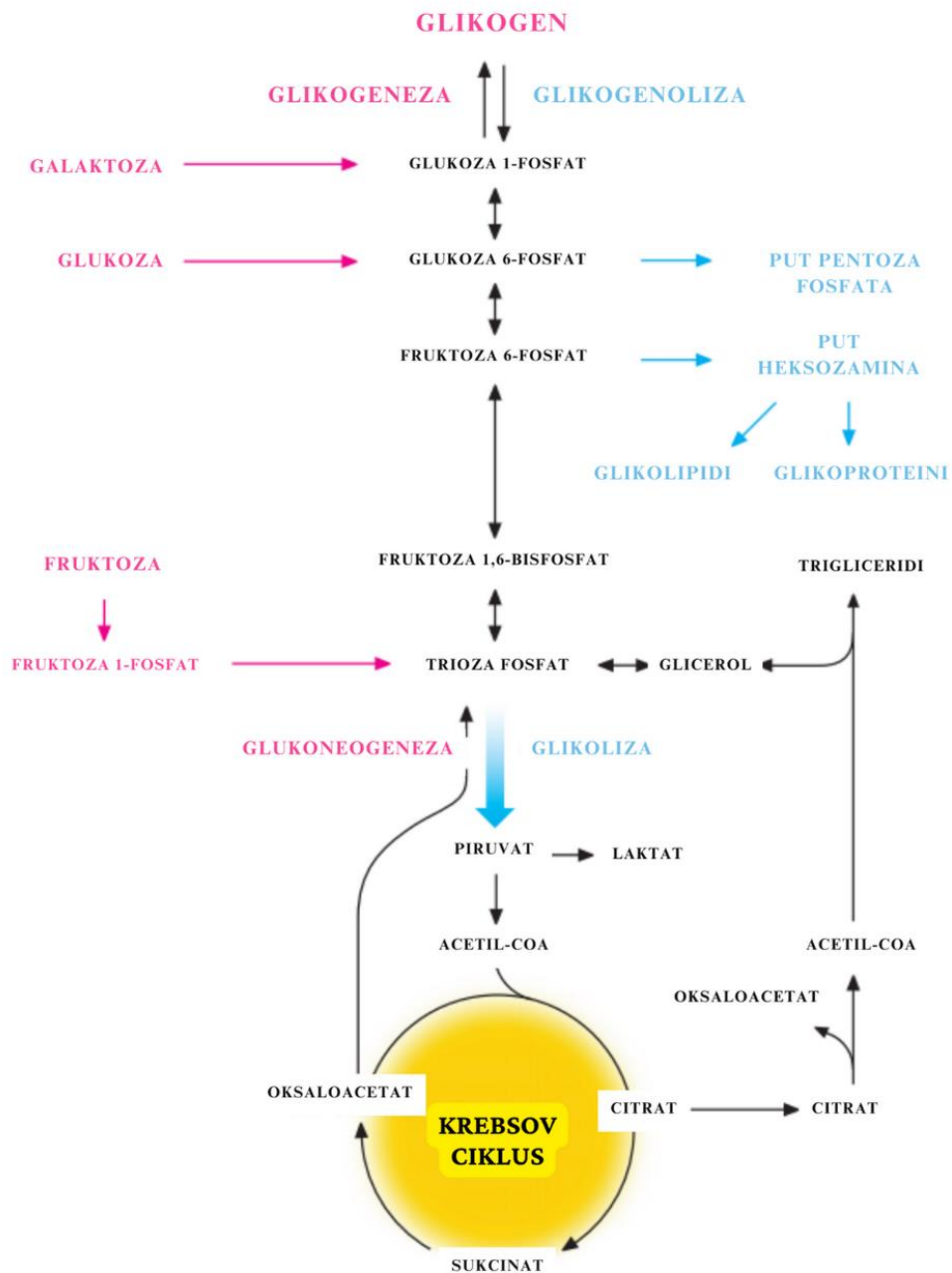
hrane u narednim obrocima što se pokazalo povoljnim kod povećanog rizika za bolesti povezanih s pretilošću (Dayib i sur., 2020). S druge strane, ako čovjek nije u mogućnosti probaviti i apsorbirati određene ugljikohidrate koje bi trebao, oni također završavaju u kolonu gdje ih bakterije fermentiraju i proizvode kratkolančane masne kiseline te plinove poput metana i vodika koji snižavaju pH kolona. To može dovesti do dijareje, nadutosti i drugih popratnih simptoma pa se kod takvih osoba često provodi dijeta s niskim udjelom fermentabilnih oligo-, di-, i monosaharida te poliola (engl. *low FODMAP*) kako bi se ublažili simptomi (Fernández-Bañares, 2022).

### 2.2.2. Uloga glukoze u organizmu

Glukoza je (uz fruktozu i galaktozu) primarni izvor energije u organizmu. Ona preko crijeva dopire u stanice i zatim prolazi metabolički put razgradnje do 2 molekule piruvata, zvan glikoliza. Ovaj proces se odvija u citosolu stanice i uključuje 10 reakcija (slika 3) koje se mogu podijeliti u dvije faze – prva uključuje trošenje ATP-a (reakcije 1-5) dok druga uključuje dobivanje ATP molekula (reakcije 6-10). U prisustvu kisika, nastale molekule piruvata uključit će se u Krebsov ciklus i oksidacijsku fosforilaciju u mitohondrijima kako bi se proizvelo još ATP-a. Međutim, kod nedostatka kisika piruvat se prevodi u laktat (Chandel, 2021b). U slučaju viška glukoze, ona se skladišti u glikogen (glikogeneza) u jetri i mišićima ili odlazi u druge metaboličke puteve (put pentozna fosfata, put heksozamina), dok se kod manjka glukoze u stanicama i krvi glikogen razgrađuje (glikogenoliza), a u isto vrijeme dolazi do sinteze glukoze iz drugih neugljikohidratnih molekula (glukoneogeneza) (Ahnen i sur, 2020).

Koncentracija glukoze u organizmu strogo je regulirana (iznosi natašte 70-80 mg/dL i postprandijalno 140-160 mg/dL) kako bi se održao anabolizam i osigurala se energija za sve vitalne organe (Dimitriadis i sur., 2021). Glavni hormoni koji služe za regulaciju su glukagon (kad su potrebe za glukozom visoke) i inzulin (kad glukoze ima previše u krvi i treba ući u stanice). Ako ovaj cijeli proces nije dobro reguliran može doći do pada koncentracije glukoze u krvi – hipoglikemije, što može uzrokovati vrtoglavicu i nesvjesticu. S druge strane, dogodi li se da u krvi bude prevelika koncentracija glukoze dolazi do hiperglikemije koja posljedično može izazvati različite probleme, a jedan od njih je dijabetes (Chandel, 2021a). O dijabetesu i inzulinu bit će dodatno pojašnjeno u narednim poglavljima rada.





Slika 3. Metabolizam ugljikohidrata (prema Chandel, 2021a)

## 2.3. DIJABETES

Šećerna bolest (*Diabetes mellitus*) naziv je za metabolički poremećaj kojeg obilježava stanje kronične hiperglikemije, odnosno povišene koncentracije glukoze u krvi zbog oštećene sekrecije inzulina i/ili njegovog djelovanja, a utječe na metabolizam ugljikohidrata, masti i proteina. Ova bolest se klasificira u 4 osnovna oblika, a to su: dijabetes tip 1, dijabetes tip 2, gestacijski dijabetes (šećerna bolest koja se javlja u trudnoći i najčešće prolazi nakon poroda) te drugi nespecifični tipovi (Jurišić-Eržen, 2021).

Dijabetes tip 2 danas je jedan od najučestalijih zdravstvenih problema u svijetu, a javlja se u 90 % ljudi koji boluju od šećerne bolesti, za razliku od dijabetesa tipa 1 i gestacijskog dijabetesa. Ovaj poremećaj je posljedica neispravnog lučenja inzulina  $\beta$ -stanica gušterače i nesposobnosti tkiva osjetljivih na inzulin da odgovore na njega (Roden i Shulman, 2019). Bolest se razvija postupno tijekom vremena te simptomi često ostaju neprepoznati sve dok se bolest skroz ne razvije ili otkrije slučajno. Smatra se da su njegovi čimbenici genetski faktor, pretilost, sjedilački način života te starenje. Također, dijabetes tip 2 povezan je s razvojem mikrovaskularnih (retinopatija, nefropatija i neuropatija) i makrovaskularnih komplikacija (ishemijska bolest srca i mozga, zatajenja srca i periferna vaskularna bolest) (Jurišić-Eržen, 2021). Kriteriji za dijagnozu su vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c)  $\geq 6,5$  % ili glukoze u krvi natašte  $\geq 7,0$  mmol/L ili glukoze u krvi postprandijalno tijekom oralnog testa opterećenja glukozom  $\geq 11,1$  mmol/L ili slučajnim testom kod osoba koje imaju simptome hiperglikemije (ADA, 2020).

Dijabetes tip 1 (DT1) se najčešće javlja u djece i adolescenata, ali može se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi. Očituje se simptomima poput stalne žeđi i učestalog mokrenja, naglog gubitka na tjelesnoj masi, konstantne gladi, promjene u vidu i umora (WHO, 2023). Smatra se autoimunom bolesti kod koje imunološki sustav uništava  $\beta$ -stanice gušterače gdje posljedično dolazi do manjka inzulina te povećane koncentracije glukoze u krvi. Osobe koje imaju ovaj oblik šećerne bolesti ovisne su o inzulinu, a njihova terapija uključuje višekratne injekcije inzulina, usklađenu prehranu i tjelesnu aktivnost (Jurišić-Eržen, 2021).

### 2.3.1. Dijabetička prehrana

Dijabetes tip 1 ne može se prevenirati kao dijabetes tip 2. Stoga je najveći fokus kod ovog oblika bolesti, a i drugih, nutritivna potpora. Američko dijabetičko društvo (engl. *American*

*Diabetes Association, ADA*) smatra da je medicinska nutritivna terapija važna kako u prevenciji dijabetesa, tako i u održavanju bolesti te smanjenju njezinih daljnjih komplikacija (ADA, 2008). Iz tog razloga, u suradnji s Američkim dijetetičkim društvom razvili su 1950. godine sustav namirnica koji se dijeli u šest skupina prema kalorijskoj i nutritivnoj vrijednosti: kruh i zamjene, voće, povrće, meso i zamjene, mlijeko i zamjene te masnoće i zamjene. Hrana u ovim skupinama složena je u jedinice koje su iste energijske vrijednosti, ali različite mase i količine (npr. ako u obroku stoji jedna jedinica kruha ili zamjena, to znači 25 g bijelog kruha ili 60 g kuhane tjestenine). Jedna jedinica iz skupine kruha i voća sadrži 15 g ugljikohidrata, iz skupine mlijeka 12 g ugljikohidrata, a skupine povrća 5 g ugljikohidrata (Prašek i Jakir, 2009). Za svaku skupinu postoji određen dnevni unos jedinica prikazan u tablici 1. Ovaj sustav zamjena do danas je prošao mnoge revizije kako bi se optimirala prehrana bolesnika i pojednostavila njihova edukacija (Wheeler i sur., 2008; Wheeler, 2003; Wheeler i sur., 1996; Franz i sur., 1987).

**Tablica 1.** Prikaz skupina namirnica i njihov preporučeni broj jedinica u danu (*prema Martinis, 2020*)

Skupine namirnica	Preporučeni broj jedinica u danu
Kruh i zamjene	3-13
Mlijeko i zamjene	1-2
Voće	3-6
Povrće	3-4
Meso i zamjene	4-10
Masnoće i zamjene	3-8

Uz ovaj sustav zamjena, postoje i drugi programi edukacije i brojanja ugljikohidrata (npr. DAFNE program u Velikoj Britaniji – engl. *Dietary adjustment for normal eating*), međutim danas se sve više zagovara veća sloboda izbora hrane kod dijabetičara i personalizacije prehrane s ciljem poboljšanja kvalitete života i sprječavanja daljnjih komplikacija, ali ujedno i prevencije same bolesti kod pojedinaca s povišenim rizikom. Tako Merino (2022) u svom preglednom radu opisuje klinička istraživanja koja podržavaju preciznu, odnosno personaliziranu prehranu kao temeljni pristup savjetovanja kod osoba sa šećernom bolesti te navodi okvir za konačnu implementaciju precizne prehrane te ključne izazove za primjenu ovog pristupa u prevenciji dijabetesa.

## 2.4. GLIKEMIJSKI INDEKS I GLIKEMIJSKO OPTEREĆENJE

Pojam „glikemijski indeks“ (GI) prvi je uveo dr. David Jenkins 1981. godine gdje je u svom radu utvrđivao utjecaj različitih namirnica na koncentraciju glukoze u krvi. Eksperiment se provodio na zdravim pojedincima koji su prije toga postili te im je nakon svake ispitivane namirnice mjerena glukoza u krvi tijekom 2 sata. Rezultati su se izražavali kao postotak površine ispod krivulje odgovora glukoze (engl. *area under the curve* – *AUC*) (jednadžba 1):

$$\text{glikemijski indeks (\%)} = \frac{\text{AUC testirane hrane}}{\text{AUC referentne hrane}} \cdot 100 \quad [1]$$

Referentna namirnica za usporedbu rezultata je glukoza ili bijeli kruh (porcija od 50 g dostupnih ugljikohidrata), a ugljikohidrati niskog glikemijskog indeksa smatraju se onima vrijednosti ispod 40 %. Oni koji imaju vrijednost između 40-69 % imaju srednji glikemijski indeks dok je iznad 69 pa do 100 % (vrijednost kruha) visoki GI (tablica 2) (Bell i Sears, 2003; Wolever i sur., 1991).

**Tablica 2.** Vrijednosti glikemijskog indeksa namirnica (prema Foster-Powell i sur., 2002)

Namirnice	GI
kuhani krumpir	82
graham krekeri	74
integralni pšenični kruh	71
muesli, prosjek	66
med, prosjek	61
zobene pahuljice	55
naranča	40
obrano mlijeko	32
grejp	25
kikiriki	7

Od tad, glikemijski indeks se koristio u svrhu liječenja šećerne bolesti kao alat za procjenu porasta glukoze u krvi jer olakšava oboljelim osobama praćenje ugljikohidrata u svojoj prehrani kako bi lakše kontrolirali svoju glikemiju. Međutim, glikemijski indeks označava samo

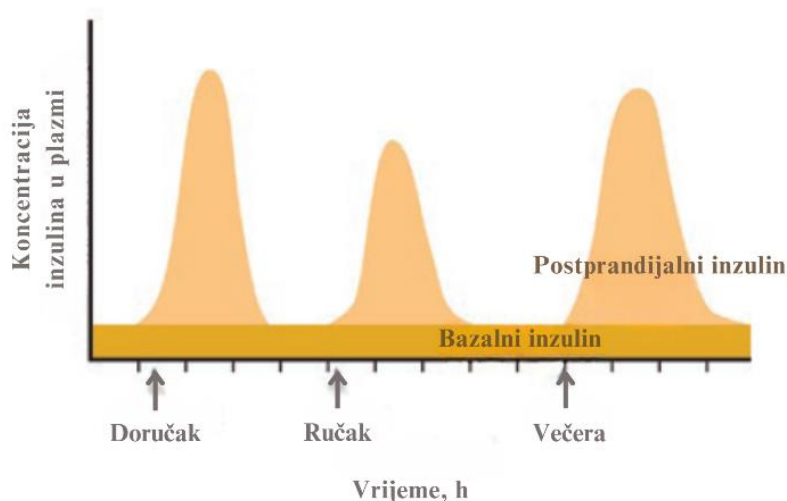
kvalitetu namirnice i često ovisi o drugim faktorima – porciji hrane, načinu obrade namirnica, skladištenju, sazrijevanju, ali i interakcijama različitih nutritivnih tvari, pogotovo u složenim obrocima jer rijetko jedemo neku namirnicu zasebno. Stoga, odgovor glukoze nakon pojedine namirnice može svaki dan varirati. Nadalje, neke namirnice poput povrća (primjerice mrkva) imaju visok glikemijski indeks, ali su siromašne dostupnim ugljikohidratima jer imaju veliku količinu prehrambenih vlakana i posljedično uzrokuju mali odgovor glukoze. U ovakvim situacijama ljudi bi općenito onda izbjegavali takve namirnice (Bell i Sears, 2003).

Da bi se bolje predočila stvarna slika glikemije i GI-a hrane počelo se koristiti glikemijsko opterećenje (GO). To je faktor izveden iz glikemijskog indeksa, ali osim kvalitete namirnice uključuje i količinu dostupnih ugljikohidrata u serviranju namirnice i realnije prikazuje odgovor glukoze u krvi. Njegove vrijednosti ispod 10 smatraju se niskim opterećenjem, 11-19 srednjim te iznad 19 visokim opterećenjem (Obrovac Glišić, 2021). Dakle, što je veći broj GO-a, to je veći utjecaj hrane na koncentraciju glukoze u krvi. Namirnice koje sadrže više prehrambenih vlakana, manje probavljiv ili neprobavljivi škrob te proteine i masti imaju niži GO jer su ugljikohidrati manje dostupni, odnosno glukoza se sporije otpušta u crijevima što uzrokuje i manji odgovor glukoze u krvi (Bell i Sears, 2003). Bergia i sur. (2022) proveli su istraživanje u kojem su uspoređivali mediteransku prehranu kod dijabetičara s visokim GI i niskim GI te su rezultati pokazali da je mediteranska prehrana s niskim GI smanjila varijabilnost glukoze u krvi. Također, u još jednom istraživanju je potvrđeno da konzumacija obroka s niskim glikemijskim opterećenjem povoljno utječe na metaboličke parametre osoba s dijabetesom tip 2 (Argiana i sur., 2022).

## 2.5. INZULIN

Inzulini je hormon koji se sintetizira u  $\beta$ -stanicama Langerhansovih otočića gušterače. To je dipeptid koji se sastoji od dva lanca (A i B) povezanih disulfidnim mostovima, a u  $\beta$ -stanicama je pohranjen u formi heksamera stabiliziranih cinkovim ionima (Hirsch i sur., 2020). Primarna uloga inzulina je regulacija homeostaze glukoze, ali i lipida i energije te kontrola proliferacije, diferencijacije i preživljavanja na staničnom nivou (Lee i Yoon, 2021).

Endogena sekrecija inzulina kod zdravih pojedinaca prolazi kroz dvije faze prikazane na slici 4. Prva faza uključuje brz porast koncentracije inzulina u serumu koji doseže svoj vrhunac 30-45 minuta nakon početka obroka (bolus/prandijalno) te se vraća na bazalne vrijednosti unutar 1 do 3 sata. Sljedeću fazu karakterizira konstantno izlučivanje inzulina („ravnom linijom“) nižom brzinom što se još naziva i bazalnim lučenjem. Takav inzulini se neprekidno otpušta u krv u niskim koncentracijama kao odgovor na lučenje glukoze iz jetre te održava normalnu koncentraciju glukoze u krvi koja iznosi oko 4-5 mmol/L (Niswender, 2011).



**Slika 4.** Faze lučenja inzulina kroz dan (prema Hirsch i sur., 2020)

U početku primjene inzulina kao terapije kod osoba sa šećernom bolešću, njegov profil je bio slabo definiran i izolirao se primarno iz gušterače životinja. Međutim, nakon otkrića gena za inzulini te komercijalizacije tehnologije rekombinantne DNA, omogućen je razvoj i masovna proizvodnja biosintetskog ljudskog inzulina (Johnson 2003; Johnson, 1983). Prvi takav proizvod odobren je 1982. godine i pušten na tržište pod nazivom Humulin® R (Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN). Danas se koristi rekombinantni humani inzulini te različiti analozi inzulina s

dobro poznatim farmakokinetičkim i farmakodinamičkim svojstvima koji oponašaju endogeno lučenje inzulina (tablica 3). Međutim, kod vanjske primjene inzulina izostaje povratni mehanizam koji kontrolira sekreciju inzulina na temelju promjena koncentracije glukoze u krvi. Stoga je potrebno mjeriti glukozu i pratiti unos ugljikohidrata kako bi se mogle odrediti adekvatne doze inzulina (Hirsch i sur., 2020).

**Tablica 3.** Vrste inzulina i njihovo djelovanje (prema NIDDK, 2022)

Vrsta inzulina	Početak djelovanja	Maksimum	Trajanje
brzodjelujući/ultra brzodjelujući	15 min	1 h	2-4 h (brzi) 5-7 h (ultra)
brzodjelujući, udahnut	10-15 min	30 min	3 h
regularni (kratkodjelujući)	30 min	2-3 h	3-6 h
srednjedjelujući	2-4 h	4-12 h	12-18 h
dugodjelujući	2 h	ne postiže maksimum	24 h
ultra dugodjelujući	6 h	ne postiže maksimum	36 h ili duže

Inzulin se kod osoba sa šećernom bolesti aplicira u dozama više puta dnevno, odnosno prije svakog obroka, a postoje različiti alati za primjenu od kojih se najčešće koriste injekcije i takozvana „inzulinska olovka“ koja na svome vrhu sadrži iglu. Takve olovke mogu biti punjene inzulinom i jednokratne su ili mogu sadržavati spremnik s inzulinom koji se mijenja nakon upotrebe. Inzulinske pumpe koriste se za konstantnu primjenu inzulina kroz cijeli dan. To su mali uređaji koji preko cjevčice potkožno doziraju inzulin, a mogu se programirati da pumpaju više ili manje inzulina kada je to potrebno (npr. u vrijeme obroka) (NIDDK, 2022).

Danas se sve više primjenjuju zatvoreni sustavi (engl. *closed-loop systems*) koji automatiziraju isporuku inzulina jer se želi postići sustav što sličniji prirodnom lučenju hormona preko gušterače, a nazivaju se još i umjetnim pankreasom. Istraživanja su pokazala da ovakvi sustavi doprinose boljoj glikemiji u pojedinaca s dijabetesom i duže održavaju koncentraciju glukoze u krvi u poželjnom rasponu (Kovatchev, 2019; Brown i sur., 2019; Kovatchev, 2018).

## 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. MATERIJALI

Materijali koji su se koristili za izradu eksperimentalnog dijela rada su računalni program WR Mathematica 10.0 (The Wolfram Centre Lower Road, Long Hanborough Oxfordshire, Ujedinjeno Kraljevstvo) za integriranje diferencijalnih jednadžbi modela te Microsoft Excel iz paketa MS Office 365 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Sjedinjene Američke Države) za grafički prikaz podataka i rezultata.

#### 3.1.1. WR Mathematica

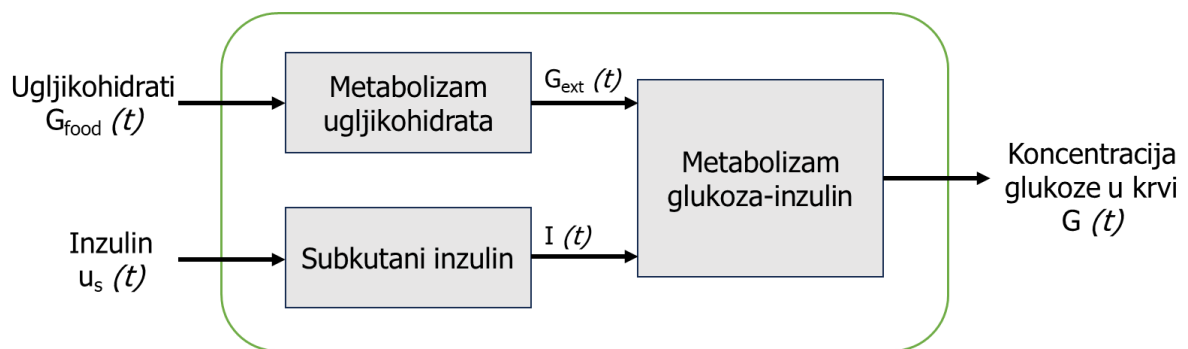
WR Mathematica je integrirani računalni sustav osmišljen od strane znanstvenika Stephena Wolframa (Wolfram Research) 1988. godine kad je postala revolucionarno otkriće na području tehničkog računalstva. Ovaj sustav koristi se za matematičko i znanstveno računanje u istraživanjima, različitim industrijama, ali i u obrazovanju. Sadrži preko 6000 ugrađenih matematičkih funkcija i obavlja numeričko i simboličko računanje. Program se može podijeliti na dva dijela – prvi je sučelje u koje upisujemo podatke, dok ih drugi dio sustava (jezgra) obrađuje. Također, Mathematica koristi svoj programski jezik koji se naziva Wolfram jezik (eng. Wolfram Language) te je dostupna za više operacijskih sustava, uključujući Windows, macOS i Linux. Od svog osnivanja pa do danas i dalje se razvija s novim ažuriranjima kako bi se poboljšale određene značajke programa (Wolfram,2023). Istaknuta ključna područja primjene programa WR Mathematica su:

- 1) vizualizacija,
- 2) optimiranje,
- 3) strojno učenje,
- 4) analiza zvuka,
- 5) analiza slike,
- 6) simboličko i numeričko računanje,
- 7) geometrijsko modeliranje i optimiranje,
- 8) analiza hidrodinamike fluida metodologijom konačnih elemenata,
- 9) geografija i
- 10) kemija.



### 3.1.2. Matematički model metabolizma glukoze

Ovaj rad temelji se na matematičkom modelu metabolizma glukoze i inzulina kod osoba sa šećernom bolesti tip 1 kojeg su kreirali Noguchi i sur. (2014). Model je podijeljen u tri glavna podsustava (slika 5). Prvi podsustav (metabolizam ugljikohidrata) opisuje utjecaj ugljikohidrata na koncentraciju glukoze u krvi, ali osim količine samih ugljikohidrata, uzimaju se u obzir i apsorpcijski parametri. Sljedeći podsustav (potkožni inzulin) opisuje kinetiku inzulina od potkožne primjene ( $u_s(t)$ ) do koncentracije inzulina u plazmi ( $I(t)$ ). Nadalje, ova dva podsustava djeluju kao ulaz za podsustav metabolizma glukoze i inzulina koji je temeljen na Bergmanovom minimalnom modelu (Bergman i sur., 1979), međutim Noguchi i sur. (2014) su prilagodili određene parametre kako bi svoj model primijenili na osobe s DT1 s koncentracijom glukoze u krvi kao izlaznom varijablom.



**Slika 5.** Dijagram predloženog matematičkog modela (prema Noguchi i sur., 2014)

#### Metabolizam ugljikohidrata

Ovaj podsustav predstavlja probavu ugljikohidrata i apsorpciju u želucu i tankom crijevu. Ulaznu varijablu opisuje  $G_{food}(t)$  odnosno unos hrane u trenutku  $t$ . Podsustav je prikazan slijedećim izrazima (jednadžbe 2-6):

$$GR = 1,5 \cdot \frac{GI}{100} \cdot (1 - e^{-k_{GR} \cdot AvCHO}) + 0,13 k_{w2g} \quad [2]$$

$$AvCHO = \int_0^{t_{food}} G_{food}(t) dt \quad [3]$$

$$Glc^{EQ}(t) = \frac{50 g \cdot GR}{AvCHO} \cdot G_{food}(t) \quad [4]$$

$$Glc^{RAG}(t) = \frac{RAG}{RAG+SAG} \cdot Glc^{EQ}(t) \quad [5]$$

$$Glc^{SAG}(t) = \frac{SAG}{RAG+SAG} \cdot Glc^{EQ}(t) \quad [6]$$

gdje je  $GR$  relativna funkcija glukoze,  $GI$  (%) predstavlja glikemijski indeks hrane, a  $AvCHO$  (g) je ukupna količina ugljikohidrata u jednom obroku s vremenskim rasponom od 0 do  $t_{food}$  (min) s naznačenom ulaznom varijablom  $G_{food}(t)$ . Nadalje, količina ugljikohidrata ekvivalentna glukozi može se izračunati preko izraza za  $Glc^{EQ}(t)$  – iznos ukupnog ekvivalenta glukoze od ugljikohidrata. Zatim se taj iznos dalje dijeli na udjele brzo dostupne glukoze ( $Glc^{RAG}$ ) i sporo dostupne glukoze ( $Glc^{SAG}$ ) za ukupni ekvivalent glukoze označen kao  $Glc^{EQ}(t)$ . Udio brzo dostupne glukoze (RAG) i udio sporo dostupne glukoze (SAG) su specifične vrijednosti za hranu. Prikaz vrijednosti udjela brzo dostupne glukoze i sporo dostupne glukoze za neke od namirnica korištenih za razvoj jelovnika nalazi se u tablici 4. Sve konstante u navedenim izrazima prikazane su u tablici 5.

**Tablica 4.** Udio brzo i sporo dostupne glukoze (g/100 g) za neke od namirnica korištenih u razvoju jelovnika (prema Englyst i sur., 1996)

Namirnica	Brzo dostupna glukoza (g/100 g)	Sporo dostupna glukoza (g/100 g)
bijeli kruh	41,7	4,7
kruh od cjelovitih žitarica	36,1	3,1
Muesli	35,3	1,9
smeđa riža	18,5	12,5
mahune	10,7	2,3
krumpir	17,1	0,9

**Tablica 5.** Zadani parametri u modelu za metabolizam glukoze i inzulina

Parametar	Značenje	Vrijednost
$p_2$	Stopa spontanog smanjenja sposobnosti tkiva za unos glukoze	$8 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$
$k_{21}$	Parametar difuzije inzulina	$4,5 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$
$k_e$	Konstanta brzine razgradnje u plazmi	$2,0 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$
$V_d$	Volumen distribucije u plazmi	$4,5 \cdot 10^{-2} \text{ L}$
$p_3$	Brzina inzulinski ovisne sposobnosti unosa glukoze u tkiva	$10 \cdot 10^{-6} \text{ L min}^{-2}$
$k_a$	Brzina prijelaza inzulina	$2,0 \cdot 10^{-2} \text{ min}^{-1}$
$k_d$	Konstanta brzine razgradnje u potkožnom tkivu	$2,1 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$
$k_{w2g}$	Konstanta	71/100
$k_{GR}$	Konstanta	$0,018 \text{ g}^{-1}$
$p_1$	Konstanta brzine djelovanja mase glukoze	$1 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$

#### Apsorpcija potkožnog inzulina

Apsorpciju potkožnog inzulina opisuje kinetika brzo djelujućeg inzulina od potkožnog tkiva tj. depoa do koncentracije inzulina u plazmi, a izražena je s tri jednačbe (jednačbe 7-9):

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = -k_{21} \cdot x_1(t) + u_s(t) \quad [7]$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = -k_{21} \cdot x_1(t) - (k_d + k_a) \cdot x_2(t) \quad [8]$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{k_a}{V_d} \cdot x_2(t) - k_e \cdot I(t) + u_i(t) \quad [9]$$

$x_1(t)$  (IU) je masa inzulina u potkožnom depou, a  $x_2(t)$  (IU) masa u potkožnom prostoru blizu plazme,  $I(t)$  ( $\mu\text{mol/L}$ ) predstavlja koncentraciju inzulina u plazmi. Varijabla  $u_s(t)$  (IU) označava potkožnu administraciju inzulina (bolus ili kontinuirana infuzija), dok se  $u_i(t)$  odnosi na intravenski unos inzulina. Vrijednosti konstanti  $k_{21}$ ,  $k_a$ ,  $k_e$ ,  $k_d$  i  $V_d$  prikazane su u tablici 5.

#### Metabolizam glukoza-inzulin kod osoba s DT1

Kod glukoza – inzulin podsustava metabolizam je opisan izrazima (jednačbe 10-11):

$$\frac{dG(t)}{dt} = -X(t) \cdot G(t) + p_1 \cdot [G_b - G(t)] + \frac{G_{ext}(t)}{V_1} \quad [10]$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2 \cdot X(t) + p_3 \cdot I(t) \quad [11]$$

Gdje je  $G(t)$  (mmol/L) koncentracija glukoze u krvi,  $V_1$  (L) je volumen distribucijskog prostora,  $G_b$  (mmol/L) je bazna koncentracija glukoze u krvi, a  $X(t)$  predstavlja koncentraciju udaljenog inzulina proporcionalnu stopi apsorpcije glukoze odnosno opisuje vrijeme vezanja inzulina, transporta i oksidacije glukoze prije njegovog hipoglikemijskog djelovanja na koncentraciju glukoze u plazmi.  $G_{ext}(t)$  je izlaz podsustava metabolizma ugljikohidrata. Vrijednosti konstanti  $p_1$ ,  $p_2$ , i  $p_3$  su navedene u tablici 5.

### 3.1.3. Preporuke korištene za planiranje jelovnika

Kako bi se zadovoljio cilj rada kojem je fokus glikemijsko opterećenje obroka, kreirana su tri jelovnika različitog glikemijskog opterećenja – visoko ugljikohidratni (visok GO), dijabetički te nisko ugljikohidratni (nizak GO) jelovnik. Dijabetički jelovnik rađen je po ADA sustavu namirnica i zamjena prema kojem je i određen dnevni energetske unos od 1900 kilokalorija (kcal) koji su onda pratili i ostali jelovnici. Jelovnici su raspoređeni na 3 glavna obroka uz jedan noćni obrok prije spavanja. Pokazalo se da ovakav raspored obroka najbolje koristi osobama oboljelima od šećerne bolesti tip 1. Oni moraju primati doze inzulina u točno određeno vrijeme te na ovaj način lakše održavaju konstantnu glikemiju pa ga često preporučuju stručnjaci (KBC Zagreb, 2019; KBC Zagreb, 2017). Udio energije u pojedinim obrocima prati smjernice koje iznose za zajutak 20-25 %, ručak 30-35 %, večeru 25-30 % te međuobrok 10-15 % uz mala odstupanja (tablica 8). Svi jelovnici su pratili različite preporuke za udio ugljikohidrata – 45-65 % (visoko ugljikohidratni jelovnik), 40-55 % (dijabetički jelovnik) te 60 do 130 g/dan (nisko ugljikohidratni jelovnik). Preporuka za unos vlakana je 25-38 g/dan (Pavić i sur., 2023; USDA, 2020).

## 3.2. METODE

### 3.2.1. Planiranje jelovnika

Za potrebe ovog rada i provedbu eksperimenta, izrađena su u Microsoft Excelu tri jelovnika različitog glikemijskog opterećenja (GO) kako bi se mogla prikazati razlika u promjeni skoka koncentracije glukoze u krvi nakon svakog obroka. Jelovnici su kreirani pomoću USDA tablične baze podataka za kemijski sastav namirnica zbog svog velikog i raznolikog sadržaja. Nadalje, vrijednosti glikemijskog indeksa preuzete su iz rada Foster-Powell i sur. (2002) jer sadrži opsežan izvor podataka za preko 600 namirnica koje se mogu primijeniti na internacionalnoj

razini. Međutim, treba ipak pripaziti da se ti podaci prilagode namirnicama relevantnima za određenu zemlju jer ista namirnica s različitih područja neće imati isti nutritivni sastav, stoga može doći do odstupanja vrijednosti od onih predloženih u radu. Nakon izrade jelovnika izdvojili su se glavni podaci za daljnju obradu (energija, probavljivi ugljikohidrati, proteini, masti, vlakna, glikemijski indeks) te su kreirane tablice.

Za svaki obrok izračunato je glikemijsko opterećenje na temelju formule za glikemijski indeks prethodno spomenute u teorijskom dijelu rada (jednadžba 1):

$$GO = \frac{(količina\ ugljikohidrata\ (g) - količina\ vlakana\ (g))}{100} \cdot GI \quad [12]$$

### 3.2.2. Simulacija modela metabolizma glukoze i inzulina

U računalnom programu WR Mathematica kreiran je model metabolizma glukoze i inzulina prema radu Noguchi i sur. (2014), a simulacija je provedena na temelju različitog glikemijskog opterećenja svakog obroka razvijenih jelovnika. Noguchi i sur. (2014) su u svom radu kao glavnu varijablu koristili glikemijski indeks hrane, dok se u ovom radu napravila prilagodba i u obzir se uzelo glikemijsko opterećenje zbog miješanih obroka koji su osim ugljikohidrata uključivali proteine i masti. Korišteni model razlikuje brzo i sporo dostupnu glukozu. Za simulaciju modela koristile su se vrijednosti glikemijskog opterećenja dobivenih analizom jelovnika te se pratio utjecaj GO-a na koncentraciju glukoze u krvi u određenom vremenskom periodu (0-300 minuta). Također se usporedno pratila i koncentracija potkožnog inzulina kako bi se vidio utjecaj GO-a i na primjenu inzulina.

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

Cilj ovoga rada bio je analizirati utjecaj glikemijskog opterećenja obroka na profil koncentracije glukoze i inzulina krvi. U tu svrhu razvijena su tri jelovnika koja su prikazana u poglavlju 4.1. U poglavlju 4.2. prikazani su rezultati analize razvijenih jelovnika, dok su u poglavlju 4.3 prikazani rezultati simulacije modela metabolizma glukoze koristeći glikemijsko opterećenje obroka kao ulaznu varijablu modela. U okviru ovog rada razvijena su tri jelovnika.

### **4.1. JELOVNICI S RAZLIČITIM GLIKEMIJSKIM OPTEREĆENJEM**

#### **4.1.1. Jelovnik s visokim GO**

Visoko ugljikohidratni jelovnik (tablica 6) sadrži najviše ugljikohidrata – 294,5 g (61,8 %) i većinom su zastupljeni jednostavni ugljikohidrati te šećeri koji pridonose visokom glikemijskom indeksu namirnica. Ovakav tip jelovnika bi trebao predstavljati uobičajeni prehrambeni obrazac prosječnog čovjeka današnjice gdje većinu prehrane zastupa hrana koja ne zahtjeva dugu pripremu i obrađuje se često u dubokom ulju. Nadalje, danas se sve više konzumira prerađena hrana s velikim postotkom masti i šećera koji u kombinaciji loše utječu na zdravlje čovjeka i povećavaju rizik od kroničnih nezaraznih bolesti poput inzulinske rezistencije, krvožilnih bolesti, dijabetesa i slično (Christ i sur., 2019).

**Tablica 6.** Jelovnik s visokim GO

Obrok	Masa (g)	Energija (kcal)	Ugljikohidrati (g)	Vlakna (g)	GI	GO
<b>Zajutrak</b>						
Muesli, voće i lješnjaci	90	306,0	70	6,6	66	42
Mlijeko (1,9 % m.m.)	220	110,0	10,6	0	32	4
Kava, crna	100	1,0	0	0	0	0
Šećer, smeđi	5	19,0	4,9	0	58	3
Banana srednja	130	115,7	29,7	3,4	62	16
<b>Σ</b>	/	<b>551,7</b>	<b>115,2</b>	<b>10</b>	/	<b>65</b>
<b>Ručak</b>						
Piletina, pečena	150	328,5	2,5	0,2	0	0
Pomfrit	150	246,0	41,6	4,2	75	28
rajčica	100	18,0	3,9	1,2	*	*
krastavac, svježi	90	10,8	1,9	0,6	*	*
sok od jabuke	200	92,0	22,6	0,4	44	10
<b>Σ</b>	/	<b>695,3</b>	<b>72,6</b>	<b>6,6</b>	/	<b>38</b>
<b>Večera</b>						
Nutella namaz	45	243,5	28,0	2,4	33	8
Kruh, bijeli	90	243,0	44,5	3,8	71	29
<b>Σ</b>	/	<b>486,5</b>	<b>72,5</b>	<b>6,2</b>	/	<b>37</b>
<b>Noćni obrok</b>						
jogurt, voćni	180	171,0	34,2	0	33	11
<b>Σ</b>	/	<b>171,0</b>	<b>34,2</b>	<b>0</b>	/	<b>11</b>
	/	1904,5	294,5	22,8	/	

GI=glikemijski indeks; GO=glikemijsko opterećenje

\* namirnice nisu imale naznačeni glikemijski indeks

#### 4.1.2. Dijabetički jelovnik

Sljedeći jelovnik (tablica 7) izrađen je prema smjernicama za osobe oboljele od dijabetesa i uključuje slaganje obroka po principu jedinica ugljikohidrata. To bi značilo da jedna jedinica sadrži 15 g ugljikohidrata u namirnici kako bi se kroz dan rasporedila njihova količina (60 do 75 g u jednom obroku) te kako bi osobe mogle primijeniti terapiju inzulina i lakše regulirati glukozu u krvi (Prašek i Jakir, 2009). Ukupna masa ugljikohidrata u ovom jelovniku iznosi 202,3 g (42,6 %) i uključuje integralne žitarice i namirnice s većim udjelom prehrambenih vlakana kao što su voće, povrće i sjemenke. Oni nemaju nutritivnu vrijednost, ali pridonose na način da sporije otpuštaju glukozu u crijevima i na taj način smanjuju nagli porast koncentracije glukoze u krvi. Najčešća preporuka za dijabetičare je primjena tradicionalne mediteranske prehrane koja se pokazala kao dobra terapija u liječenju pretilosti, kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa baš zbog zastupanja unosa voća, povrća, cjelovitih žitarica, sjemenki, orašastog voća, ribe, maslinovog ulja, koji pozitivno djeluju na zdravlje čovjeka (Dominguez i sur., 2023; Martín-Peláez i sur., 2022). Ipak, novije smjernice Američkog dijabetičkog društva stavljaju naglasak na individualni pristup svakom pacijentu u pogledu prehrane te preporučuje smanjenje ukupnog unosa ugljikohidrata radi smanjenja koncentracije glukoze u krvi (Evert i sur., 2019).



**Tablica 7.** Jelovnik za osobe s DT1

Obrok	Masa (g)	Energija (kcal)	Ugljikohidrati (g)	Vlakna (g)	GI	GO
<b>Zajutrak</b>						
jogurt, niskomasni	240	151,2	16,9	0,0	36	6
maline	100	62,0	13,9	7,5	22	1
lanene sjemenke	5	26,7	1,4	1,4	*	*
jaja, kuhana	100	155,0	1,1	0,0	*	*
kruh, raženi	70	180,6	33,8	4,1	41	12
maslac	5	35,9	0,0	0,0	0	0
<b>Σ</b>	/	<b>611,4</b>	<b>67,1</b>	<b>13,0</b>	/	<b>19</b>
<b>Ručak</b>						
juha, pileća	250	90,0	8,8	0,0	*	*
piletina, tamno meso, pirjana	90	175,5	0,0	0,0	0	0
smeđa riža, kuhana	150	166,5	34,4	2,7	50	16
brokula	100	35,0	7,2	3,3	*	*
ulje, maslinovo	15	132,6	0,0	0,0	0	0
salata, zelena	100	15,0	2,9	1,3	*	*
ocat	5	1,1	0,0	0,0	0	0
šljive	100	46,0	11,4	1,4	40	4
<b>Σ</b>	/	<b>661,7</b>	<b>64,7</b>	<b>8,7</b>	/	<b>20</b>
<b>Večera</b>						
sardine, konzerva, cijedena	60	124,8	0,0	0,0	0	0
kvinoja, kuhana	100	120,0	21,3	2,8	53	10
mahune, kuhane	100	36,0	8,2	4,2	*	*
salata, iceberg	100	14,0	3,0	1,2	*	*
ulje maslinovo	5	44,2	0,0	0,0	0	0
indijski oraščići	15	86,1	4,9	0,5	22	1
kruška	140	81,2	21,6	4,3	33	6
ocat	5	1,1	0,0	0,0	0	0
<b>Σ</b>	/	<b>507,4</b>	<b>59,0</b>	<b>13,0</b>	/	<b>17</b>
<b>Noćni obrok</b>						
mlijeko, niske masnoće	240	120	11,5	0	32	4
<b>Σ</b>	/	<b>120,0</b>	<b>11,5</b>	<b>0</b>	/	<b>4</b>
<b>Σ</b>	/	<b>1900,5</b>	<b>202,3</b>	<b>34,7</b>	/	

GI=glikemijski indeks; GO=glikemijsko opterećenje

\* namirnice nisu imale naznačeni glikemijski indeks

#### 4.1.3. Nisko ugljikohidratni jelovnik (nizak GO)

Ovaj jelovnik (Tablica 8) predstavlja obrazac prehrane koji se temelji na niskom udjelu ugljikohidrata gdje bi unos trebao biti 60 do 130 g te povećanom unosu proteina i masti. Sadrži 114 g (24 %) ugljikohidrata te ima najmanje glikemijsko opterećenje. Jelovnik je izrađen u svrhu ovog eksperimenta kako bi se mogla usporediti različita količina ugljikohidrata i glukoze u krvi te vidjeti razlika između visokog i niskog glikemijskog opterećenja. Također, neka istraživanja podupiru učinkovitost nisko ugljikohidratne dijeta i ketogene dijeta (unos ugljikohidrata do 50 g/dan) jer utječu na smanjenje glikiranog hemoglobina te održavaju glikemiju kod osoba s dijabetesom, a veći udio proteina i masti povećava sitost što može povoljno utjecati na smanjenje tjelesne mase u pretilih osoba (Turton i sur., 2023; Hancock i sur., 2023). Unatoč pozitivnim rezultatima ovakvih dijeta na varijabilnost glukoze u krvi, nisu potvrđeni benefiti na dugoročni period već se javlja određena zabrinutost. Tako Clerc (2023) napominje da obroci s visokim udjelom masti (>40 g) i/ili proteina (>40-75 g) nisu uravnoteženi te stoga nisu preporučljivi za pacijente s DT1 kao dio svakodnevne prehrane. Primjerice, u radu Leow i sur. (2018) rezultati su pokazali da ketogena dijeta odlično djeluje na glikemiju osoba s DT1, međutim može uzrokovati dislipidemiju i povećan broj epizoda hipoglikemije.

**Tablica 8.** Nisko ugljikohidratni jelovnik

Obrok	Masa (g)	Energija (kcal)	Ugljikohidrati (g)	Vlakna (g)	GI	GO
<b>Zajuttrak</b>						
ulje, maslinovo	5,0	44,2	0,0	0,0	0	0
salata, Iceberg	100,0	14,0	3,0	1,2	*	*
kajgana	120,0	178,8	1,9	0,0	0	0
kozji sir, tvrdi	25,0	113,0	0,5	0,0	0	0
pureća šunka, kuhana	30,0	51,6	0,5	0,0	0	0
naranča	160,0	75,2	18,8	3,8	40	6
<b>Σ</b>	/	<b>476,8</b>	<b>24,7</b>	<b>5,0</b>	/	<b>6</b>
<b>Ručak</b>						
losos, kuhani	160	270,4	0,0	0,0	0	0
makaroni, puno zrna, kuhani	100	124,0	26,5	2,8	48	11
ulje, maslinovo	15	132,6	0,0	0,0	0	0
sir, feta	25	66,0	1,0	0,0	0	0
rajčica	100	18,0	3,9	1,2	*	*
<b>Σ</b>	/	<b>611,0</b>	<b>31,4</b>	<b>4,0</b>	/	<b>11</b>
<b>Večera</b>						
puretina, pečena	170	289,0	0,0	0,0	0	0
bijeli umak	100	147,0	9,2	0,2	*	*
gljive	100	28,0	5,3	2,2	*	*
luk	50	20,0	4,7	0,9	*	*
raženi kruh	35	90,3	16,9	2,0	41	6
<b>Σ</b>	/	<b>574,3</b>	<b>36,0</b>	<b>5,3</b>	/	<b>6</b>
<b>Noćni obrok</b>						
indijski oraščići, prženi	15	86,1	4,9	0,5	22	1
jogurt, niskomasni	240	151,2	16,9	0,0	36	6
<b>Σ</b>	/	<b>237,3</b>	<b>21,8</b>	<b>0,5</b>	/	<b>7</b>
<b>Σ</b>	/	<b>1899,4</b>	<b>114,0</b>	<b>14,8</b>	/	

GI=glikemijski indeks; GO=glikemijsko opterećenje

\* namirnice nisu imale naznačeni glikemijski indeks

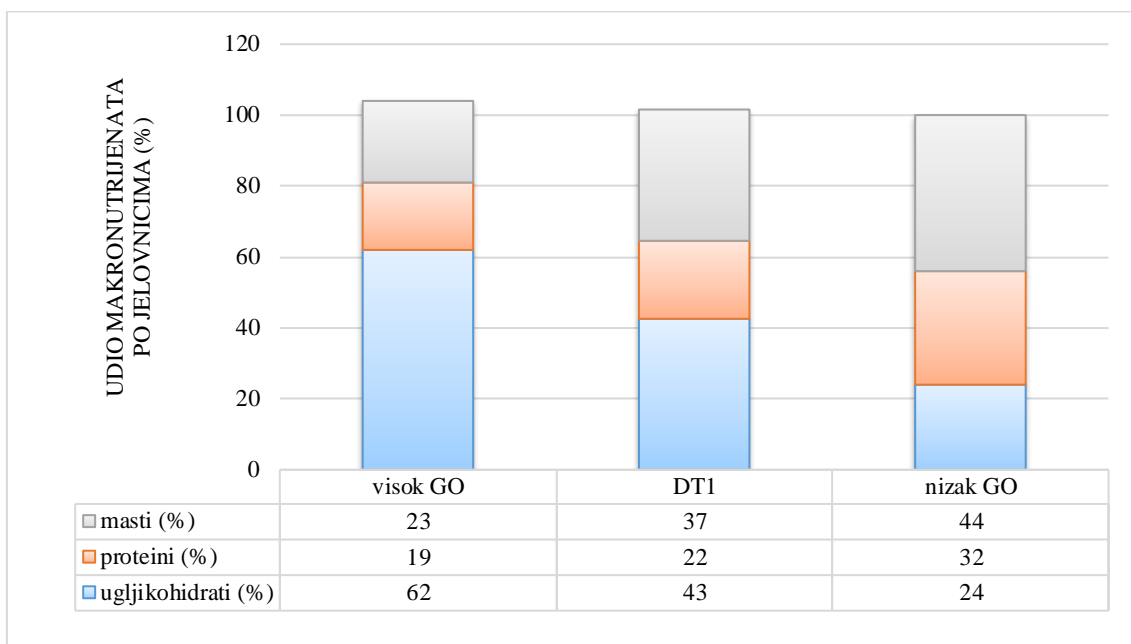
## 4.2. ANALIZA JELOVNIKA

Kao što je već navedeno, jelovnici su rađeni prema energetske unosu od 1900 kcal te je energija raspoređena po obrocima kako je prikazano u tablici 9. Većinom su svi obroci dostigli vrijednosti preporuka osim zajutarka kod jelovnika s visokim GO i dijabetičkog jelovnika čija vrijednost dosiže 32 %. Uzrok tome može biti slaganje jelovnika po principu jedinica ugljikohidrata gdje se točno određuju serviranja iz svake skupine namirnica u obroku što onda diktira i unesene kalorije. Drugi razlog je sama baza podataka za namirnice jer su birane namirnice imale možda veću kalorijsku vrijednost od predviđene po serviranju.

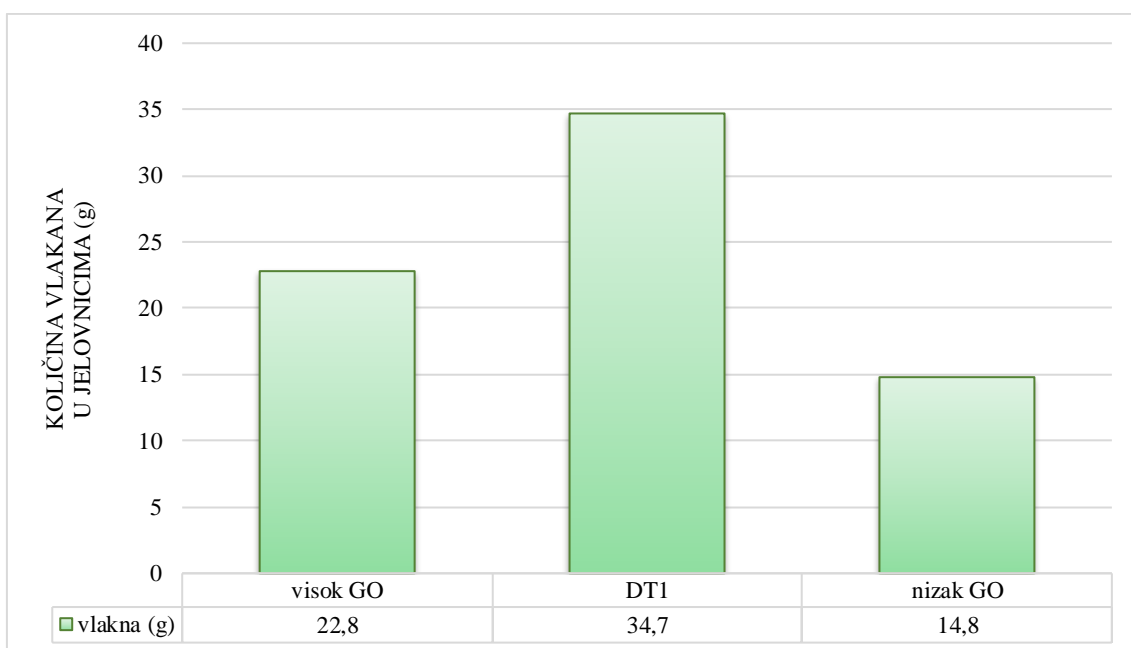
**Tablica 9.** Raspodjela energije po obrocima i preporuke

<b>Obroci</b>	<b>visok GO (%)</b>	<b>DT1 (%)</b>	<b>nizak GO (%)</b>	<b>preporuka (%)</b>
<b>zajutrak</b>	29	32	25	20-25
<b>ručak</b>	37	35	32	30-35
<b>večera</b>	26	27	30	25-30
<b>noćni obrok</b>	9	6	12	10-15

Nadalje, na slici 6 prikazani su udjeli makronutrijenata svakog jelovnika. U prvom jelovniku udjeli prate smjernice za opću populaciju te udio ugljikohidrata iznosi 62 % (preporuka 45-65 %), proteini iznose 19 % (preporuka 10-35 %), a masti 23 % (preporuka do 35 %). Kod dijabetičkog jelovnika masti prelaze preporuku za nekoliko % na što je opet mogao utjecati izbor namirnica unutar baze podataka. Što se tiče jelovnika s niskim GO, kod njega su puno više zastupljene masti (44 %) i proteini (32 %) dok je udio ugljikohidrata samo 24 %, odnosno 114 g, ali je i dalje u granicama za nisko ugljikohidratnu dijetu koju obilježava unos ugljikohidrata 60-130 g/dan.



**Slika 6.** Udjeli makronutrijenata u jelovnicima



**Slika 7.** Prikaz količine vlakana u jelovnicima

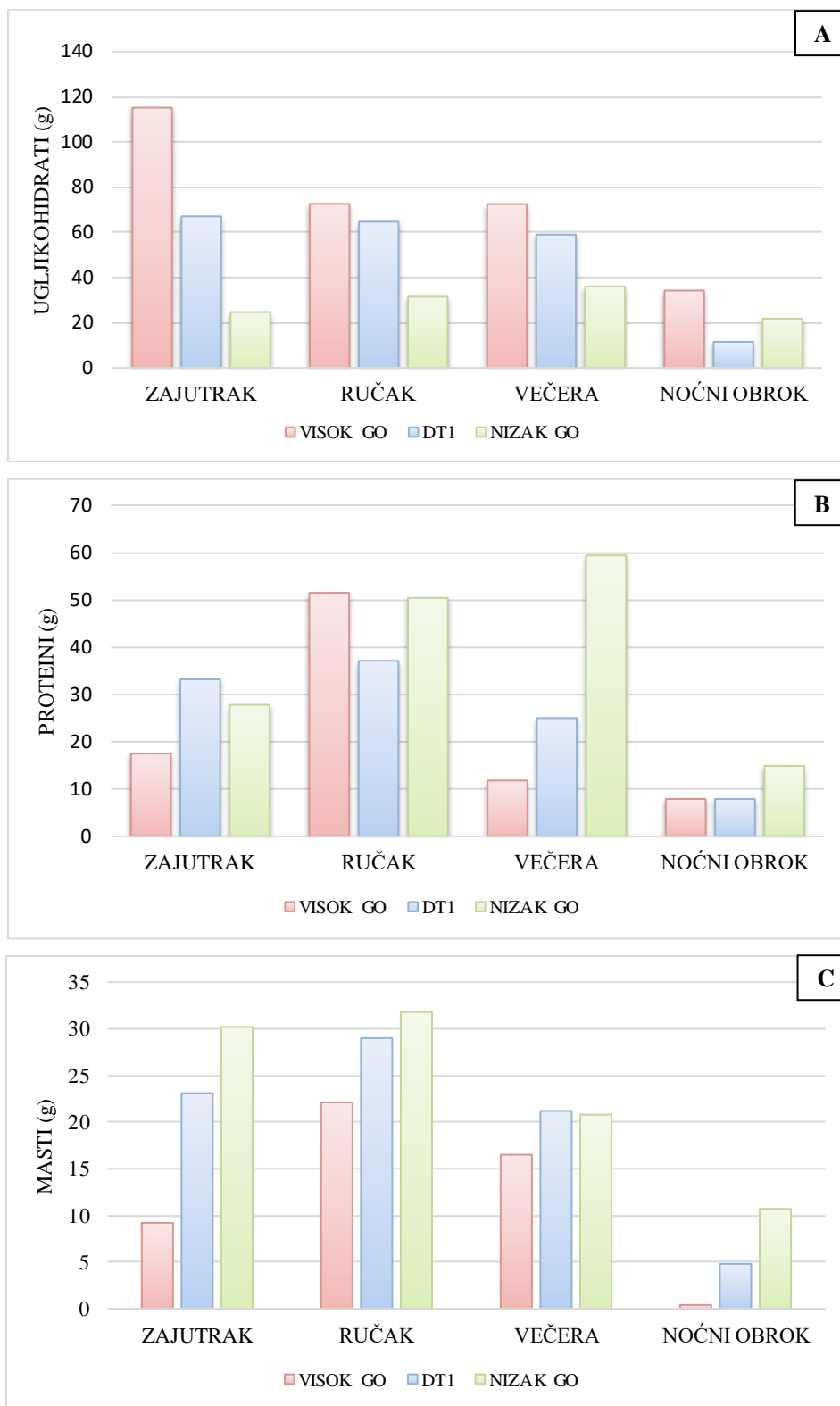
Prehrambena vlakna ne spadaju pod tvari koje doprinose energetsom unosu. Postoje topiva i ne topiva vlakna te služe za poticanje peristaltike crijeva i održavanje crijevnog mikrobioma. Istraživanja su pokazala pozitivne učinke prehrambenih vlakana na smanjenje rizika od raka debelog crijeva, a također doprinose i regulaciji glikemije kod osoba sa šećernom bolešću iz razloga što zbog svoje strukture i neprobavljivosti sporo otpuštaju glukozu u crijevima

pa ona ne ulazi u krv naglo (Guan i sur., 2021; Dayib i sur., 2020). Posljedica toga je manji skok koncentracije glukoze u krvi. Na slici 7 prikazana je količina prehrambenih vlakana u svakom jelovniku. Najviše vlakana sadrži dijabetički jelovnik te zadovoljava dnevne preporuke koje iznose 25-38 g/dan, zbog unosa raznolikog voća i povrća, cjelovitih žitarica i sjemenki koja sadrže vlakna. Jelovnik s visokim GO unatoč vrsti žitarica i ugljikohidrata sadrži 22,8 g vlakana što skoro dostiže preporuke. Uzrok tome je velika količina tih namirnica koja onda doprinosi ukupnom unosu vlakana. S druge strane, jelovnik s niskim GO ima veći udio proteina i masti koji ne sadrže vlakna pa je posljedično i ukupna količina vlakana manja.

#### 4.2.1. Raspodjela makronutrijenata po obrocima

Na temelju podataka za makronutrijente razvijenih jelovnika kreirala su se tri grafikona na kojima je prikazana količina pojedinog makronutrijenta po obrocima (slika 8). Na slici A se može vidjeti najveća razlika količine ugljikohidrata kod zajutarka dok su kod drugih obroka količine slično raspoređene u svim jelovnicima. Količina ugljikohidrata po obrocima najviše varira kod jelovnika s visokim GO, a takav trend prate proteini i masti na ostalim grafovima. Također, može se uočiti da je kod obroka s visokom količinom ugljikohidrata, posljedično manja količina proteina i masti (primjerice noćni obrok). Kod dijabetičkog jelovnika, svi makronutrijenti su jednoliko raspoređeni u svim obrocima i nema prevelikih fluktuacija kroz dan. Što se tiče jelovnika s niskim GO, gdje je količina proteina veća u obroku, količina masti je manja i obrnuto, dok je količina ugljikohidrata skoro pa jednako raspoređena među obrocima.

Ovakve raspodjele makronutrijenata kod jelovnika s visokim GO puno više utječu na varijabilnost glukoze u krvi, a to su potvrdili i Dimova i sur. (2023). Oni su uspoređivali odnos između varijabilnosti glikemije i režima prehrane u ljudi s normalnom tolerancijom glukoze i oštećenom tolerancijom glukoze. Njihovi rezultati su pokazali da su parametri varijabilnosti glukoze bili viši u osoba s oštećenom tolerancijom glukoze i pogoršavali su se povećanjem ukupnog dnevnog unosa ugljikohidrata rafiniranih žitarica. S druge strane, povećan unos cjelovitih žitarica je poboljšao rezultate parametara. Također je pokazano da unos proteina uz cjelovite žitarice smanjuje varijabilnost glukoze. Na grafovima (slika 8) se može vidjeti da je unos proteina kod jelovnika s visokim GO puno manji u odnosu na količinu ugljikohidrata osim kod ručka te je dosta manji i u odnosu na ostale jelovnike. Dijabetički jelovnik ima uz ravnomjerno raspoređene ugljikohidrate, čiji su izvor cjelovite žitarice, i dovoljno velike količine proteina što podupire rezultate rada (Dimova i sur., 2023).



**Slika 8.** Udio makronutrijenata u obrocima: A) količina ugljikohidrata u obrocima (g); B) količina proteina u obrocima (g); C) količina masti u obrocima (g)

**Tablica 10.** Korelacijska matrica zavisnosti makronutrijenata u razvijenim jelovnicima. Podebljano su označene signifikantne korelacije ( $p < 0,05$ ) (negativna korelacija – nijanse crvene boje, pozitivna korelacija – nijanse zelene boje).

	ugljikohidrati	proteini	masti	vlakna
ugljikohidrati	1,0000			
proteini	<b>-0,9500</b>	1,0000		
masti	<b>-0,9855</b>	<b>0,8834</b>	1,0000	
vlakna	<b>0,3880</b>	<b>-0,6564</b>	<b>-0,2262</b>	1,0000

Kako bi se dobio što bolji uvid u odnose količina makronutrijenata (ugljikohidrati, proteini, masti i vlakna) u razvijenim jelovnicima, napravljena je analiza parcijalnih korelacija među makronutrijentima. Rezultati su u obliku korelacijske matrice prikazani u tablici 10. Korelacijska matrica izračunava linearni odnos između dviju varijabli. Matrica se konstruira izračunavanjem koeficijenta korelacije za svaki par varijabli i njegovim umetanjem u odgovarajuću ćeliju korelacijske matrice. Koeficijenti korelacije kreću se od -1 do +1, gdje -1 znači jako negativnu korelaciju (označeno crvenom bojom), +1 znači jako pozitivnu korelaciju (označeno zelenom bojom), a 0 znači da nema korelacije između varijabli. Na temelju rezultata u tablici 9 može se uočiti da postoji jako negativna korelacija između udjela ugljikohidrata i udjela proteina ( $r = -0,9500$ ) te također između udjela ugljikohidrata i udjela masti ( $r = -0,9855$ ) što bi značilo da su udio ugljikohidrata i udio proteina te udio ugljikohidrata i udio masti u razvijenim jelovnicima obrnuto proporcionalni; porastom udjela ugljikohidrata opada udio proteina i masti. Nadalje, rezultati pokazuju pozitivnu korelaciju između udjela proteina i masti ( $r = 0,8834$ ) u obrocima, dok je negativna korelacija dobivena za odnos između udjela proteina i vlakana ( $r = -0,6564$ ) te za vezu između udjela masti i udjela vlakana ( $r = -0,2262$ ).

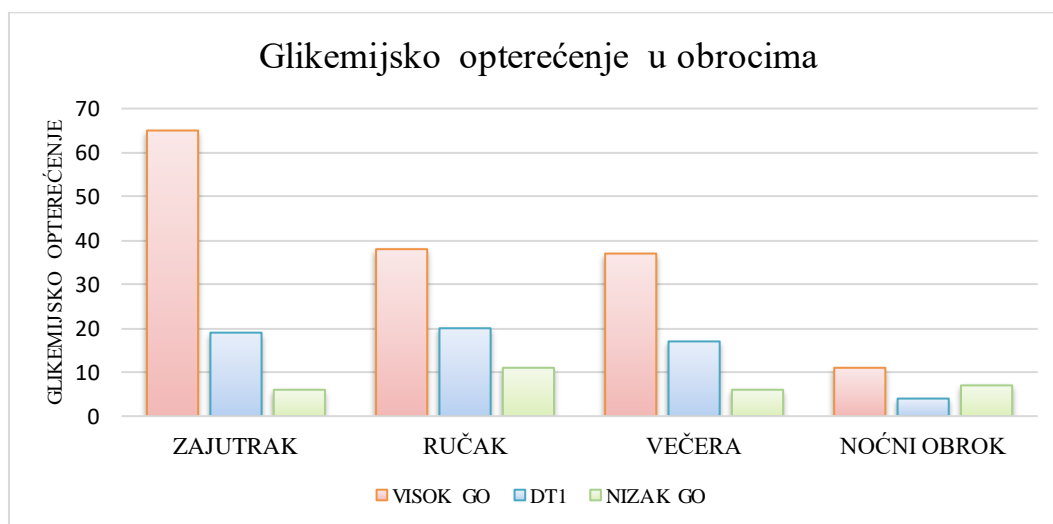
Zanimljivo je napomenuti da su Amankwaah i sur., 2017 u svom radu pokazali da proteini i vlakna nezavisno djeluju na regulaciju metabolizma glukoze, što se slaže s rezultatima korelacijske analize jelovnika razvijenih u ovom radu. Spomenuti autori proveli su randomizirano kontrolirano unakrsno ispitivanje kako bi procijenili neovisne i kombinirane učinke normalnog naspram većeg unosa proteina i vlakana temeljenih na jajima za zajuttrak na postprandijalne glikemijske i inzulinske odgovore, kao i 24-satne obrasce glukoze uz kontinuirani nadzor glukoze. Istraživanje se usredotočilo na zajuttrak jer je tipičan unos proteina i vlakana u ovom obroku manji nego za ručak i večeru. Njihovi rezultati su pokazali da konzumacija obroka za zajuttrak s većim sadržajem proteina i vlakana nije različito utjecala na



postprandijalni odgovor glukoze i 24-satni vrh glukoze i ukupnu površinu ispod krivulje glukoze u usporedbi s ostala tri usporedna zajutarka. Međutim, povećanje količine vlakana imalo je učinak slabljenja postprandijalnog inzulinskog odgovora. Stoga, udvostručenje količine proteina sa i 4 puta povećanje vlakana za zajutak možda neće biti učinkovita terapijska strategija za akutno poboljšanje odgovora na inzulin i glukozu. Međutim, veći unos vlakana za doručak može biti učinkovit za smanjenje postprandijalnog inzulinskog odgovora kod zdravih mladih odraslih osoba s prekomjernom težinom.

#### 4.2.2. Glikemijsko opterećenje

Danas se sve više zastupa prehrana bogata ugljikohidratima s niskim glikemijskim indeksom i opterećenjem jer doprinosi boljoj regulaciji glikemije kod dijabetesa (Bergia i sur., 2022). Glavni cilj rada bio je kreirati jelovnike različitog glikemijskog opterećenja kako bi se vidio utjecaj na skok glukoze u krvi. Na slici 9 jako dobro se vidi raspon GO među obrocima.



**Slika 9.** Prikaz usporedbe glikemijskog opterećenja pojedinog obroka među jelovnicima

Kod jelovnika s visokim GO zajutak ima najveće opterećenje koje se prema kraju dana smanjuje, ali i dalje u svakom obroku nadilazi ostale jelovnike za približno duplu vrijednost, dok se kod drugih vidi određena fluktualnost GO-a kroz dan. Razlog tome je veća količina ugljikohidrata u obrocima, ali i njihova vrsta jer ovaj jelovnik uključuje većinom namirnice bogate jednostavnim ugljikohidratima i šećerima koji imaju visok glikemijski indeks. Nasuprot tome, dijabetički jelovnik u glavnim obrocima ima skoro pa isto GO zbog ravnomjerno

raspoređene količine ugljikohidrata u svim obrocima radi primjene doza inzulina što bi značilo i da je ravnomjerno otpuštanje glukoze u krv kroz cijeli dan te je i kvaliteta samih ugljikohidrata veća jer namirnice sadrže cjelovite žitarice i više prehrambenih vlakana. Također, sličan efekt se može vidjeti i kod jelovnika niskog GO gdje je vrijednost najveća kod ručka, dok su ostale vrijednosti gotovo jednake.

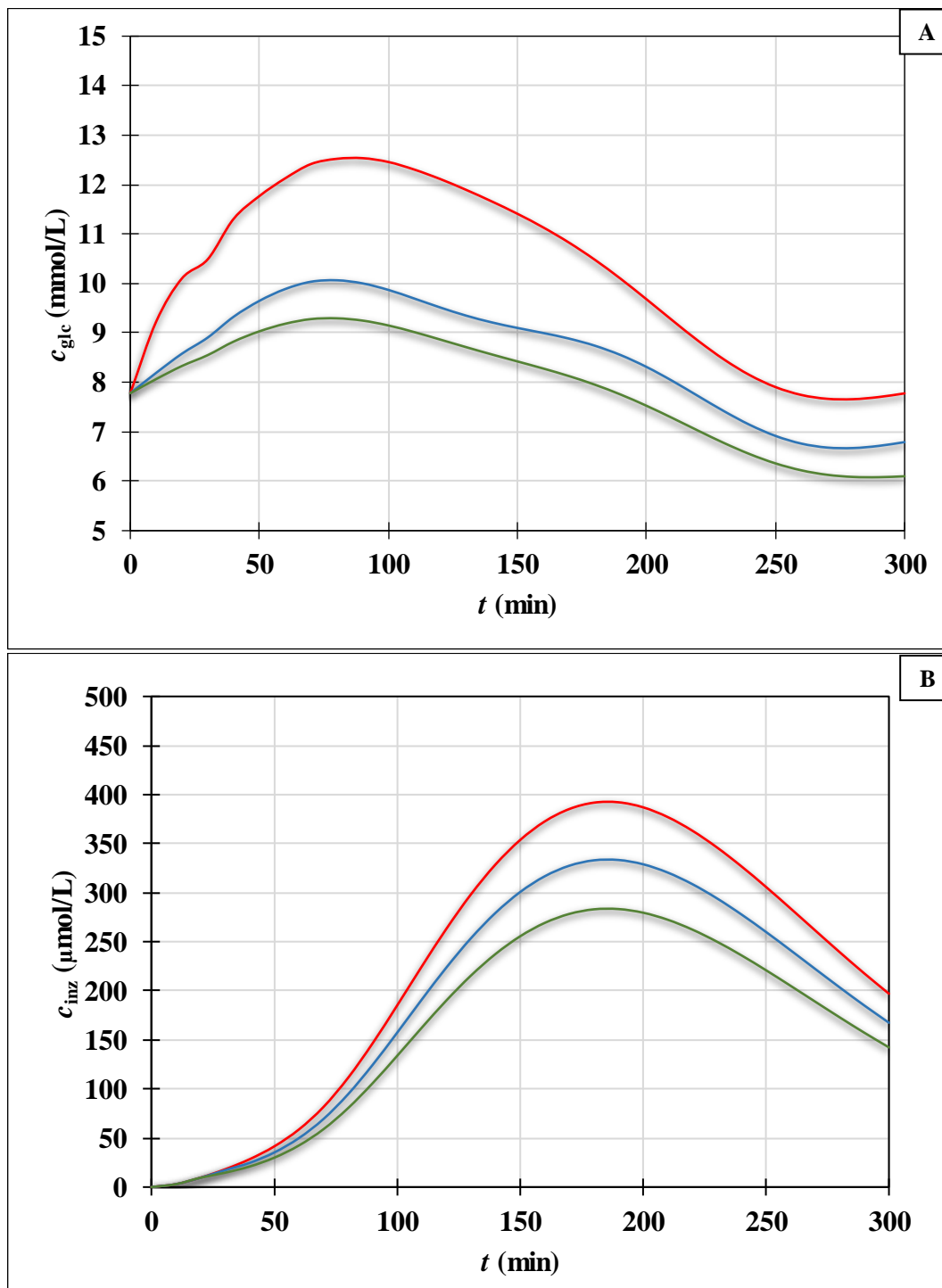
### **4.3. REZULTATI SIMULACIJE MODELA METABOLIZMA GLUKOZA- INZULIN**

Kako bi se analizirao profil koncentracija glukoze i inzulina u krvi ovisno o glikemijskom opterećenju obroka provedena je simulacija modela metabolizma glukoza-inzulin. Korišteni matematički model opisuje metabolizam glukoze i inzulina kod osoba sa šećernom bolesti tip 1 (Noguchi i sur., 2014). Model uključuje metabolizam ugljikohidrata koji opisuje utjecaj ugljikohidrata na koncentraciju glukoze u krvi, ali osim količine samih ugljikohidrata, uzimaju se u obzir i apsorpcijski parametri. Nadalje, model uključuje i opis kinetike inzulina od potkožne primjene do koncentracije inzulina u plazmi. Početni uvjeti za provedbu simulacija bili su postavljeni tako da opisuju uvjete gladovanja u kojim nije aplicirana terapija inzulinom kako bi se mogao ispitati utjecaj količine ugljikohidrata prisutnih u obroku na profil koncentracije inzulina u krvi za različite obroke.

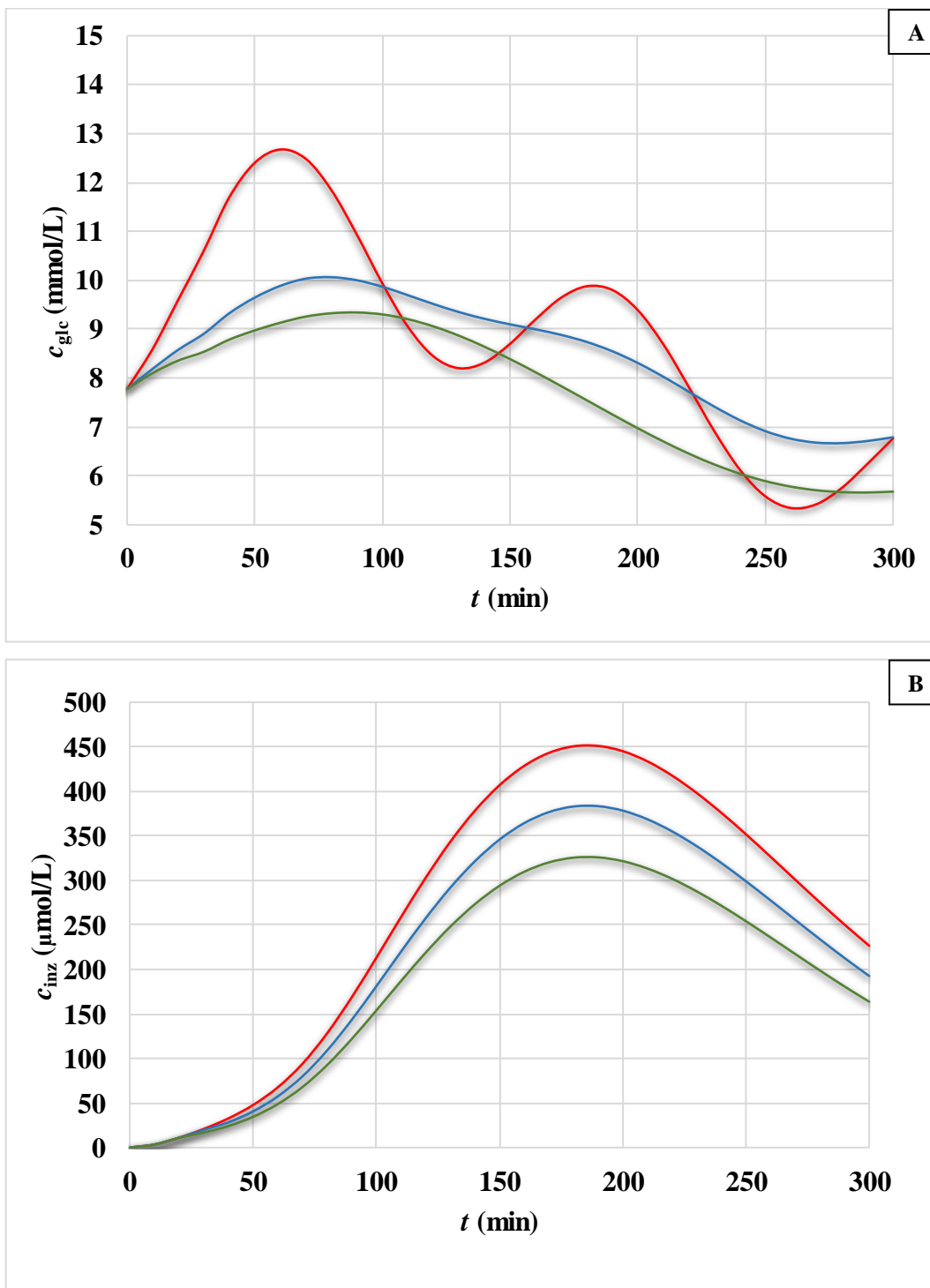
Kao što je vidljivo na slikama 10-13a, promjene koncentracije glukoze u krvi prati sličan trend u sva četiri dnevna obroka. Nakon unosa određenog obroka koncentracija glukoze u krvi raste i postiže svoj maksimum oko 80 min, nakon čega slijedi faza pada koncentracije glukoze na vrijednosti oko 5 mmol/L. Vidljivo je da obroci s visokim GO za posljedicu imaju najviše vrijednosti glukoze u krvi, konkretno zajutak i ručak s visokim glikemijskim opterećenjem podižu koncentraciju glukoze u krvi na približno 13 mmol/L. Nadalje, vidljivo je da u slučaju ručka s visokim glikemijskim opterećenjem profil koncentracije glukoze pokazuje sinusoidalnu krivulju s prigušenjem što se može objasniti visokim udjelom ugljikohidrata u obroku. Važno je također naglasiti da rezultati simulacije dijabetičkih obroka pokazuju da koncentracija glukoze poprima konstantnu vrijednost nakon približno 240 min. Dobiveni rezultat je značajan i važan uzimajući u obzir činjenicu da je koncentracija glukoze u krvi pod značajnim utjecajem brojnih čimbenika kao što su razine glukoze u krvi prije obroka, vrijeme i način uzimanja inzulinske terapije, inzulinska osjetljivost, inzulinske jedinice, vježbanje, stres, drugi lijekovi i bolesti

(Bevier i sur., 2007). Rezultati simulacija pokazali su da se u svim obrocima s niskim glikemijskim opterećenjem dobiva i najniža vrijednost glukoze u krvi. Papakonstantinou i sur., (2019) su u svojem radu pokazali da je dodatak male količine masti utjecao na odgovor glukoze samo nakon konzumacije namirnice visoke energetske vrijednosti. Autori navode da bi mogao postojati čak i energetski prag nakon kojeg masnoća djeluje povećano na odgovor glukoze. U takvim uvjetima moglo bi se dogoditi da kalorije koje dolaze iz masti i proteina induciraju trajnu ili odgođenu hiperglikemiju.

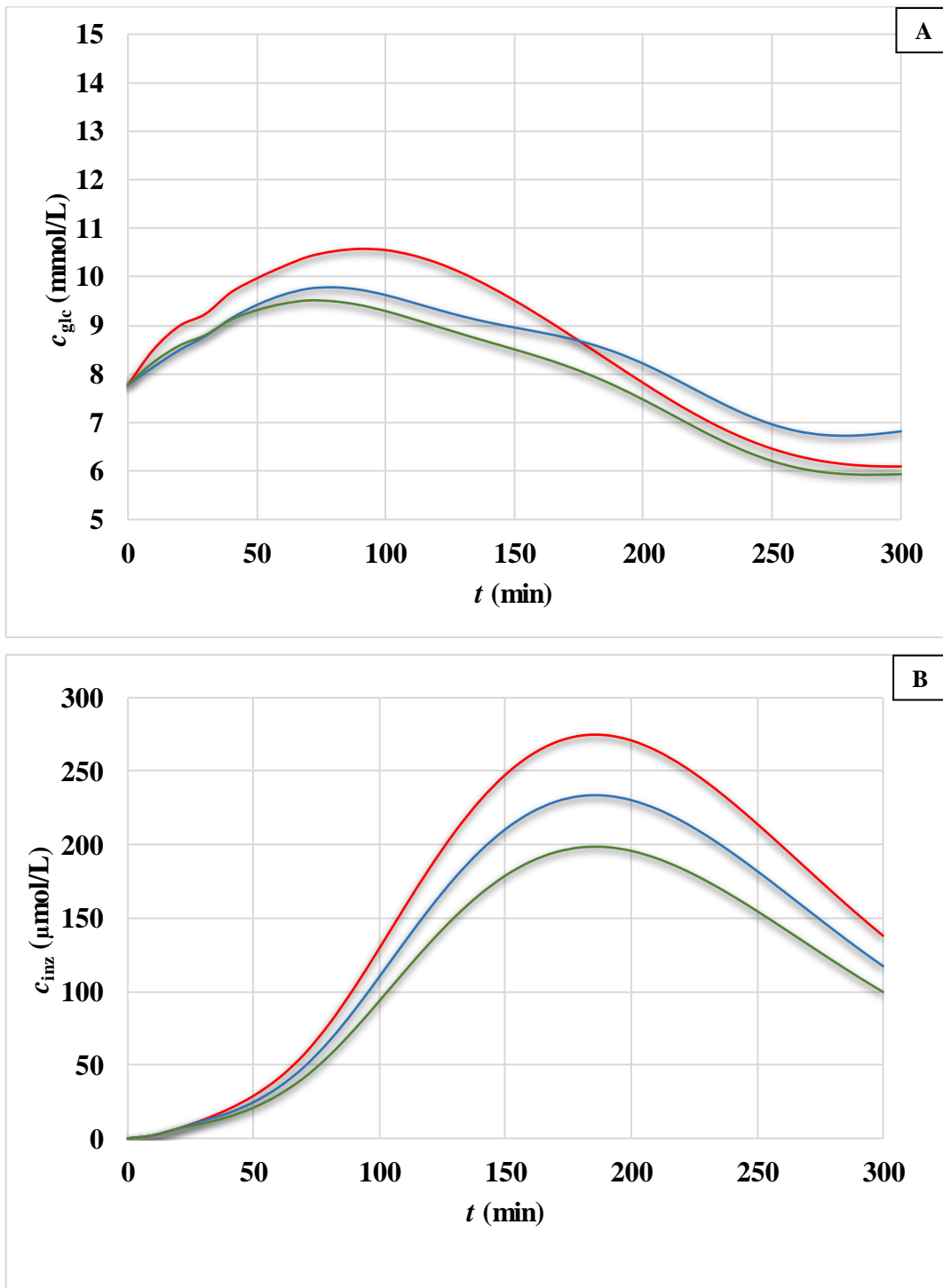
Rezultati simulacija modela za inzulin također pokazuju slične trendove za sve obroke (slika 10-13b). Trendovi profila koncentracija glukoze usporedivi su s profilima koncentracija inzulina; u obrocima s najvišim vrijednostima glukoze u krvi dobivene su i najviše vrijednosti koncentracije inzulina. No, postoji razlika u vremenu dostizanja maksimuma koncentracije. Za glukozu je uočen maksimum koncentracije oko 80 minute, dok je za inzulin uočen maksimum koncentracije oko 200 min.



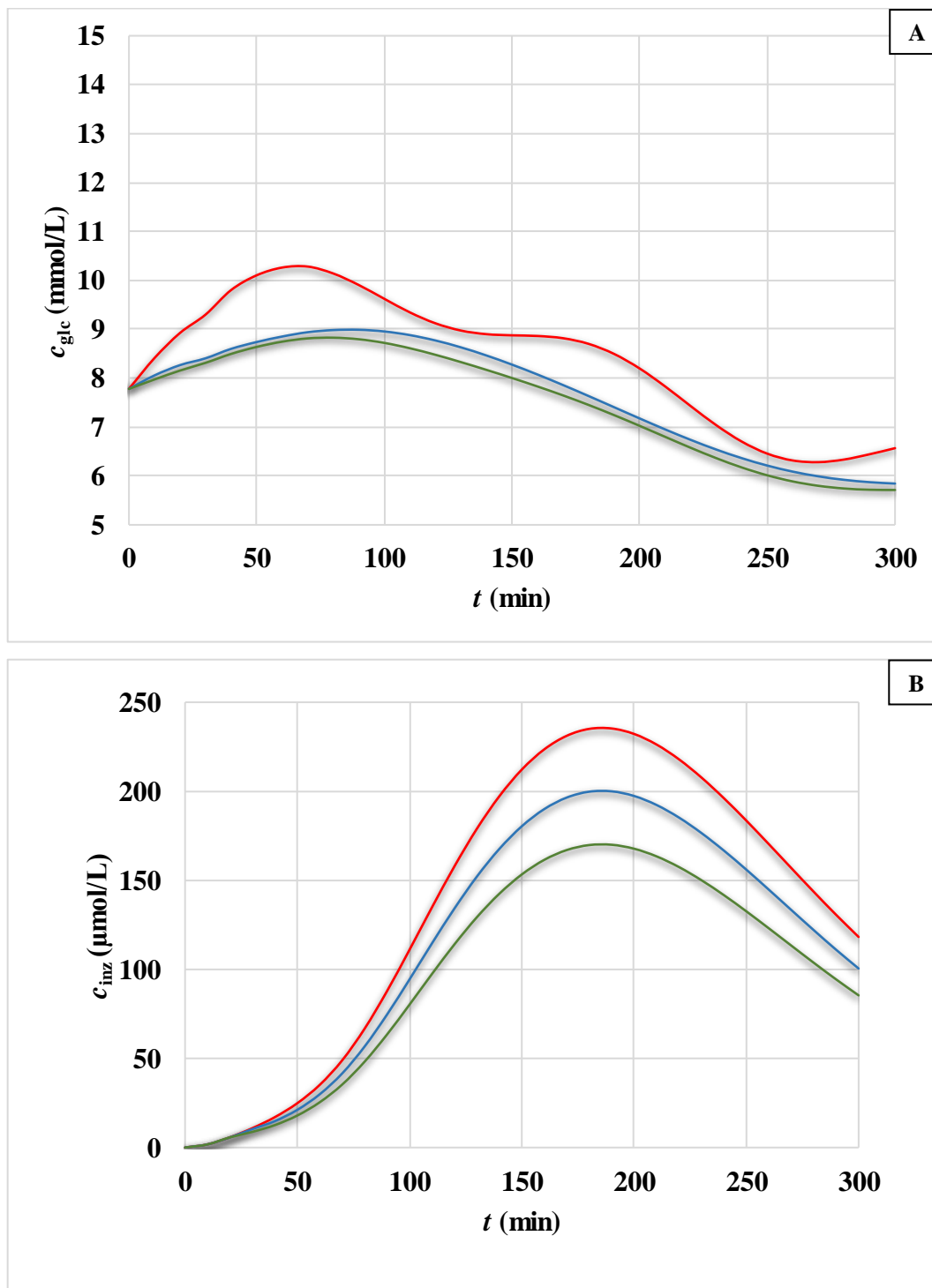
**Slika 10.** Grafički prikaz promjene koncentracije a) glukoze i b) inzulina u vremenskom periodu od 300 minuta nakon konzumacije zajutarka (crveno – jelovnik s visokim GO, plavo – dijabetički jelovnik, zeleno – jelovnik s niskim GO)



**Slika 11.** Grafički prikaz promjene koncentracije a) glukoze i b) inzulina u vremenskom periodu od 300 minuta nakon konzumacije ručka (crveno – jelovnik s visokim GO, plavo – dijabetički jelovnik, zeleno – jelovnik s niskim GO)



**Slika 12.** Grafički prikaz promjene koncentracije a) glukoze i b) inzulina u vremenskom periodu od 300 minuta nakon konzumacije večere (crveno – jelovnik s visokim GO, plavo – dijabetički jelovnik, zeleno – jelovnik s niskim GO)



**Slika 13.** Grafički prikaz promjene koncentracije a) glukoze i b) inzulina u vremenskom periodu od 300 minuta nakon konzumacije noćnog obroka (crveno – jelovnik s visokim GO, plavo – dijabetički jelovnik, zeleno – jelovnik s niskim GO)

## 5. ZAKLJUČCI

Nakon provedene analize jelovnika i simulacije modela metabolizma glukoze-inzulina mogu se donijeti sljedeći zaključci:

- 1) U razvijenim jelovnicima postoji izrazito negativna korelacija između udjela ugljikohidrata i udjela proteina ( $r = -0,9500$ ) te također između udjela ugljikohidrata i udjela masti ( $r = -0,9855$ ).
- 2) Glikemijsko opterećenje pojedinog obroka može se koristiti kao početna vrijednost za simulaciju modela metabolizma glukoze-inzulina
- 3) Simulacija modela metabolizma glukoze-inzulina uspješno opisuje profile koncentracija glukoze i inzulina u krvi u skladu s dostupnim eksperimentalnim podacima.
- 4) Primjena modela metabolizma glavnih nutrijenata omogućava individualizirani pristup razvoju jelovnika.
- 5) Prehrana s niskim glikemijskim opterećenjem pokazala je manji odgovor koncentracije glukoze u krvi što ju čini pogodnom za primjenu kod osoba oboljelih od dijabetesa.



## 6. LITERATURA

ADA (2020). Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020. ADA - American Diabetes Association, *Diabetes Care* **43** (Suppl 1), 14-31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>

ADA (2008) Nutrition recommendations and interventions for diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. ADA - American Diabetes Association. *Diabetes Care* **31** (Supplement\_1), 61–78. <https://doi.org/10.2337/dc08-S061>

Ahnen RT, Mottet R, Omolo M, Slavin J (2020) Carbohydrates. U: Marriott BP, Birt DF, Stalling VA, Yates AA (ured.) Present Knowledge in Nutrition: Basic Nutrition and Metabolism, 11. izd., Elsevier, str. 37-49.

Amankwaah AF, Sayer RD, Wright AJ, Chen N, McCrory MA, Campbell WW (2017) Effects of higher dietary protein and fiber intakes at breakfast on postprandial glucose, insulin, and 24-h interstitial glucose in overweight adults. *Nutrients* **9**, 352. <https://doi.org/10.3390/nu9040352>

Argiana V, Kanellos PT, Eleftheriadou I, Tsitsinakis G, Perrea D, Tentolouris NK (2020) Low-glycemic-index/load desserts decrease glycemic and insulinemic response in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients* **12**, 2153. <https://doi.org/10.3390/nu12072153>.

Bell SJ, Sears B (2003) Low-glycemic-load diets: Impact on obesity and chronic diseases. *Crit Rev Food Sci* **43**, 357-377. <http://dx.doi.org/10.1080/10408690390826554>

Bergia RE, Giacco R, Hjorth T, Biskup I, Zhu W, Costabile G i sur. (2022) Differential glycemic effects of low- versus high-glycemic index mediterranean-style eating patterns in adults at risk for type 2 diabetes: The MEDGI-Carb randomized controlled trial. *Nutrients* **14**, 706. <https://doi.org/10.3390/nu14030706>

Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C (1979) Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* **236**, 667-77. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.236.6.E667>.

Bevier WC, Zisser H, Palerm CC, Finan DA, Seborg DE, Doyle FJ i sur. (2007) Calculating the insulin to carbohydrate ratio using the hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp-a novel use for a proven technique. *Diabetes Metab Res Rev* **23**, 472-8. <https://doi.org/10.1002/dmrr.727>

Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC i sur. (2019) Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med* **381**, 1707-1717. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907863>

Cassman M (2005) Barriers to progress in systems biology. *Nature* **438**, 1079. <https://doi.org/10.1038/4381079a>

Chandel NS (2021a) Carbohydrate metabolism. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **13**, a040568. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040568>

Chandel NS (2021b) Glycolysis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **13**, a040535. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040535>

Christ A, Lauterbach M, Latz E (2019) Western diet and the immune system: An inflammatory connection. *Immunity* **51**, 794-811. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.09.020>

Clerc A (2023) Nutrition education to type 1 diabetes patients: few changes over the time. *Front Clin Diabetes Healthc* **4**:1243237. <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2023.1243237>

Dayib M, Larson J, Slavin J (2020) Dietary fibers reduce obesity-related disorders: mechanisms of action. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **23**, 445-450. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000696>

Dimitriadis GD, Maratou E, Kountouri A, Board M, Lambadiari V (2021) Regulation of postabsorptive and postprandial glucose metabolism by insulin-dependent and insulin-independent mechanisms: An Integrative Approach. *Nutrients* **13**, 159. <https://doi.org/10.3390/nu13010159>

Dimova R, Chakarova N, Del Prato S, Tankova T (2023) The relationship between dietary patterns and glycemic variability in people with impaired glucose tolerance. *J Nutr* **153**, 1427-1438. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.03.007>.

Dominguez LJ, Veronese N, Di Bella G, Cusumano C, Parisi A, Tagliaferri F i sur. (2023) Mediterranean diet in the management and prevention of obesity. *Exp Gerontol* **174**, 112121. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112121>

Eli Lilly and Company (2018) Humulin® R [Prescribing Information]. <http://pi.lilly.com/us/humulin-r-pi.pdf>. Pristupljeno 20. studenoga 2023.

Englyst HN, Veenstra J Hudson GJ (1996) Measurement of rapidly available glucose (RAG) in plant foods: a potential in vitro predictor of the glycaemic response. *Br J Nutr* **75**, 327-37. <https://doi.org/10.1079/bjn19960137>.

Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, i sur. (2019) Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care* **42**, 731–54.

Fernández-Bañares F (2022) Carbohydrate maldigestion and intolerance. *Nutrients* **14**, 1923. <https://doi.org/10.3390/nu14091923>. <https://doi.org/10.3390/nu14091923>.

Foster-Powell K, Holt SHA, Brand-Miller JC (2002) International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* **76**, 5-56. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.1.5>

Franz MJ, Barr P, Holler H, Powers MA, Wheeler ML, Wylie-Rosett J (1987) Exchange lists: Revised 1986. *J Am Diet Assoc* **87**, 28-34. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(21\)03054-6](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(21)03054-6).

Guan ZW, Yu EZ, Feng Q (2021) Soluble dietary fiber, one of the most important nutrients for the gut microbiota. *Molecules* **26**, 6802. <https://doi.org/10.3390/molecules26226802>

Hancock M, Burns K, Gan SK, Chew GT (2023) Low-carbohydrate diets in type 1 diabetes: balancing benefits and risks. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* **30**, 113-122.

<https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000797>.

Hillesheim E, Brennan L (2023) Metabotyping: A tool for identifying subgroups for tailored nutrition advice. *P Nutr Soc*, **82**, 130-141. <https://doi.org/10.1017/s0029665123000058>

Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE (2020) The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. *Endocr Rev* **41**, 733–755, <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa015>

Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL, Goff DV (1981) Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* **34**, 362-6. <https://doi.org/10.1093/ajcn/34.3.362>

Johnson IS (1983) Human insulin from recombinant DNA technology. *Science* **219**, 632–637. <https://doi.org/10.1126/science.6337396>

Johnson IS (2003) The trials and tribulations of producing the first genetically engineered drug. *Nat Rev Drug Discov* **2**, 747–751. <https://doi.org/10.1038/nrd1179>

Jurišić-Eržen D (2021) Šećerna bolest. U: Štimac D, Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Obrovac Glišić M (ured.) *Dijetoterapija i klinička prehrana*, 2.izd., Medicinska naklada, Zagreb, str. 149-154.

Kaput J (2008) Nutrigenomics research for personalized nutrition and medicine. *Curr Opin Biotechnol* **19**, 110-20. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2008.02.005>.

KBC Zagreb (2017). Osnovne smjernice u liječenju šećerne bolesti. <https://www.kbc-zagreb.hr/EasyEdit/UserFiles/dijetetika/osnovne-smjernice-u-lijecenju-secerne-bolestikbc-zagrebeva-pavic.pdf>. Pristupljeno 12. studenoga 2023.

KBC Zagreb (2019). Pravilna prehrana i praktični savjeti kod šećerne bolesti. <https://www.kbc-zagreb.hr/EasyEdit/UserFiles/dijetetika/pravilna-prehrana-i-prakticni-savjeti-kod-secerne-boleseti-1.pdf>. Pristupljeno 12. studenoga 2023.

Kiely LJ, Hickey RM (2022) Characterization and analysis of food-sourced carbohydrates. *Methods Mol Biol* **2370**:67-95. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1685-7\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1685-7_4).

Kovatchev B (2018) The artificial pancreas in 2017: the year of transition from research to clinical practice. *Nat Rev Endocrinol* **14**, 74-6. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.170>

Kovatchev B (2019) A century of diabetes technology: signals, models, and artificial pancreas control. *Trends Endocrinol Metab* **30**, 432-44. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.04.008>

Lee SH, Yoon KH (2021) A century of progress in diabetes care with insulin: a history of innovations and foundation for the future. *Diabetes Metab J* **45**, 629-640. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0163>

Leow ZZX, Guelfi KJ, Davis EA, Jones TW, Fournier PA (2018) The glycaemic benefits of a very-low-carbohydrate ketogenic diet in adults with Type 1 diabetes mellitus may be opposed by increased hypoglycaemia risk and dyslipidaemia. *Diabet Med* **35**, 1258-1263.

<https://doi.org/10.1111/dme.13663>.

Martín-Peláez S, Fito M, Castaner O (2020) Mediterranean diet effects on type 2 diabetes prevention, disease progression, and related mechanisms. A Review. *Nutrients* **12**, 2236. <https://doi.org/10.3390/nu12082236>.

Martinis, I (2020) Procjena učinka nutritivne intervencije na regulaciju glikemije i lipidnoga profila u osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 (doktorski rad), Prehrambeno-biotehnološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb.

Mc Auley (2020) Systems biology and nutrition. U: Marriott BP, Birt DF, Stalling VA, Yates AA (ured.) Present Knowledge in Nutrition: Basic Nutrition and Metabolism, 11. izd., Elsevier, str. 593-604.

Merino J (2022) Precision nutrition in diabetes: when population-based dietary advice gets personal. *Diabetologia* **65**, 1839–1848. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05721-6>

NDDIK (2022) Insulin, Medicines, & Other Diabetes Treatments. NDDIK - National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/insulin-medicines-treatments>. Pristupljeno 19. studenoga 2023.

Nielsen J (2017) Systems biology of metabolism. *Annu Rev Biochem* **86**, 245–75. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem061516-044757>

Nielsen J, Jewett MC (2008) Impact of systems biology on metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEMS Yeast Res* **8**, 122-131. <https://doi.org/10.1111/j.1567-1364.2007.00302.x>

Niswender KD (2011) Basal insulin: Physiology, pharmacology, and clinical implications. *Postgrad Med* **123**, 17-26, <https://doi.org/10.3810/pgm.2011.07.2300>

Noguchi CCY, Furutani E, Sumi S (2014) Mathematical model of glucose-insulin metabolism in type 1 diabetes including digestion and absorption of carbohydrates. *SICE JCMSI*, **7**, 314-320. <https://doi.org/10.9746/jcmsi.7.314>

Obrovac Glišić M (2021) Šećerna bolest. U: Štimac D, Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Obrovac Glišić M (ured.) Dijetoterapija i klinička prehrana, 2.izd., Medicinska naklada, Zagreb, str. 154-156.

Ordovas JM, Ferguson LR, Tai ES, Mathers JC (2018) Personalised nutrition and health. *Br Med J* **361**. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2173>

Panagiotou G, Nielsen J (2009) Nutritional systems biology: Definitions and approaches. *Annu Rev Nutr* **29**, 329 – 39. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-080508-141138>

Pavić E, Rahelić V, Reiner Ž, Vranešić Bender D, Vrdoljak I, Martinis I i sur. (2023) Smjernice za prehranu kod šećerne bolesti u odrasloj dobi. *Liječ Vjesn* **145**, 67-97. <https://doi.org/10.26800/LV-145-3-4-1>

Prašek M, Jakir A (2009) Izračun prehrane u terapiji šećerne bolesti. *Medix* **80/81**, 177-184. <https://hrcak.srce.hr/file/102936>. Pristupljeno 12. studenoga 2023.

Ramos-Lopez O, Martinez JA, Milagro FI (2022) Holistic integration of omics tools for precision nutrition in health and disease. *Nutrients* **14**, 4074. <https://doi.org/10.3390/nu14194074>

Roden M, Shulman GI (2019) The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature* **576**, 51–60. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1797-8>

Toro-Martin J, Arsenault BJ, Despres JP, Vohl MC (2017) Precision Nutrition: A Review of Personalized Nutritional Approaches for the Prevention and Management of Metabolic Syndrome. *Nutrients* **9**, 913. <https://doi.org/10.3390/nu9080913>

Turton JL, Brinkworth GD, Parker HM, Lim D, Lee K, Rush A, Johnson R, Rooney KB (2023) Effects of a low-carbohydrate diet in adults with type 1 diabetes management: A single arm non-randomised clinical trial. *PLoS One* **18**, e0288440. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288440>

USDA (2020) Dietary Guidelines for Americans (2020 – 2025). USDA – U.S. Department of Agriculture, [Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025](#). Pristupljeno 12. studenoga, 2023.

Vidal M (2009) A unifying view of 21st century systems biology. *FEBS Lett* **583**, 3891–94. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.11.024>

Wheeler ML (2003) Nutrient database for the 2003 exchange lists for meal planning. *J Am Diet Assoc* **103**, 894-920. [https://doi.org/10.1016/s0002-8223\(03\)00376-6](https://doi.org/10.1016/s0002-8223(03)00376-6)

Wheeler ML, Daly A, Evert A, Franz MJ, Geil P, Holzmeister LA i sur. (2008) Choose your foods: exchange lists for diabetes, Sixth Edition, 2008: Description and Guidelines for Use. *J Am Diet Assoc* **108**, 883–888. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2008.02.002>

Wheeler ML, Franz M, Barrier P, Holler H, Cronmiller N, Delahanty LM (1996). Macronutrient and energy database for the 1995 exchange lists for meal planning. *J Am Diet Assoc* **96**, 1167–1171. [https://doi.org/10.1016/s0002-8223\(96\)00299-4](https://doi.org/10.1016/s0002-8223(96)00299-4)

WHO (2023) Diabetes. WHO – World Health Organization. [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1) Pristupljeno 20. studenoga 2023.

Wolever TM, Jenkins DJ, Jenkins AL, Josse RG (1991) The glycemic index: methodology and clinical implications. *Am J Clin Nutr* **54**, 846-54. <https://doi.org/10.1093/ajcn/54.5.846>

Wolfram (2023) WR Mathematica (verzija 10.0) [Wolfram Mathematica: Modern Technical Computing](#) Pristupljeno 15. studenoga, 2023.

## IZJAVA O IZVORNOSTI

Ja Sara Maraš izjavljujem da je ovaj diplomski rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

---

Vlastoručni potpis