

Procjena nutritivnog i metaboličkog statusa te pridržavanja mediteranskog obrasca prehrane kod osoba s dijagnozom predijabetesa ili dijabetesa tipa 2

Černak, Karmen

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:159:297615>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-29**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PREHRAMBENO-BIOTEHNOLOŠKI FAKULTET

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan, 2023.

Karmen Černak

**PROCJENA NUTRITIVNOG I
METABOLIČKOG STATUSA TE
PRIDRŽAVANJA
MEDITERANSKOG OBRASCA
PREHRANE KOD OSOBA S
DIJAGNOZOM PREDIJABETESA
ILI DIJABETESA TIPA 2**

Rad je izrađen u Laboratoriju za znanost o prehrani na Zavodu za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i odjelu za Kliničku prehranu Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Darije Vranešić Bender te uz pomoć dr. sc. Ana-Marije Liberati Pršo, dr. med. iz Kliničke bolnice Sveti Duh.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici izv. prof. dr. sc. Dariji Vranešić Bender te dr. sc. Ana-Mariji Liberati Pršo, dr. med. na ukazanom povjerenju prilikom odabira teme diplomskog rada te na pomoći koju su mi pružile prilikom izvođenja eksperimentalnog dijela i pisanja rada.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Diplomski rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda
Laboratorij za znanost o prehrani

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

Diplomski sveučilišni studij: Nutricionizam

PROCJENA NUTRITIVNOG I METABLIČKOG STATUSA TE PRIDRŽAVANJA MEDITERANSKOG OBRASCA PREHRANE KOD OSOBA S DIJAGNOZOM PREDIJABETESA ILI DIJABETESA TIPA 2

Karmen Černak, univ. bacc. nutr., 0177052945

Sažetak: Primarni cilj ovog rada je bio istražiti utjecaj mediteranske prehrane na razinu glukoze u krvi kod oboljelih od predijabetesa i dijabetesa tipa 2. Pridržavanje mediteranske prehrane procjenjivalo se na 303 pacijenta Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Kliničke bolnice Sveti Duh uz pomoć MEDAS (engl. *Mediterranean Diet Adherence Screener*) upitnika prilagođenog hrvatskom jeziku. Pacijenti su imali manji omjer izgleda (OR = 0,40) za HbA1c (engl. *glycated haemoglobin*) ≥ 6 % ako su postigli veće vrijednosti na upitniku (4 – 6 od maksimalno 14) uz statističku značajnost $p = 0,015$. Rezultati su potvrdili pozitivan učinak mediteranske prehrane na regulaciju glukoze u krvnoj plazmi. Nije uočena statistički značajna povezanost mediteranske prehrane i lipidnog profila (ukupni kolesterol ($p = 0,280$), LDL (engl. *low-density lipoprotein*) ($p = 0,446$) i HDL (engl. *high-density lipoprotein*) ($p = 0,454$)). Indeks tjelesne mase (ITM) je negativno povezan s ukupnim MEDAS score-om (OR = - 0,46, $p = 0,015$).

Ključne riječi: *predijabetes, dijabetes tip 2, mediteranska prehrana, MEDAS*

Rad sadrži: 50 stranica, 3 slike, 20 tablica, 97 literaturnih navoda, 0 priloga

Jezik izvornika: hrvatski

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

Mentor: izv. prof. dr. sc. Darija Vranešić Bender

Pomoć pri izradi: dr. sc. Ana-Marija Liberati Pršo, dr. med., Klinička bolnica Sveti Duh, Odjel za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma

Stručno povjerenstvo za ocjenu i obranu:

1. izv. prof. dr. sc. Martina Bituh (predsjednik)
2. izv. prof. dr. sc. Darija Vranešić Bender (mentor)
3. prof. dr. sc. Zvonimir Šatalić (član)
4. prof. dr. sc. Jasenka Gajdoš Kljusurić (zamjenski član)

Datum obrane: 26. rujna 2023.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Graduate Thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
Department of Food Quality Control
Laboratory for Nutrition Science

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition

Graduate university study programme: Nutrition

ASSESSMENT OF NUTRITIONAL AND METABOLIC STATUS AND ADHERENCE TO THE MEDITERRANEAN DIET IN PERSONS WITH PREDIABETES OR TYPE 2 DIABETES DIAGNOSIS

Karmen Černak, univ. bacc. nutr., 0177052945

Abstract: Primary goal of this work was to investigate influence of Mediterranean diet on blood glucose levels in patients with prediabetes and type 2 diabetes. Adherence to Mediterranean diet was assessed in 303 patients of Zagreb Clinical Hospital Center and Clinical Hospital Sveti Duh with the help of MEDAS (*Mediterranean Diet Adherence Screener*) questionnaire adapted to Croatian language. Patients had lower odds ratio (OR = 0,40) for HbA1c (*glycated haemoglobin*) ≥ 6 % if they achieved higher values on questionnaire (4 - 6 out of maximum 14) with statistical significance $p = 0,015$. Results confirmed positive effect of Mediterranean diet on regulation of glucose in blood plasma. No statistically significant association between Mediterranean diet and lipid profile was observed (total cholesterol ($p = 0,280$), LDL (*low-density lipoprotein*) ($p = 0,446$) and HDL (*high-density lipoprotein*) ($p = 0,454$)). Body mass indeks (BMI) was negatively associated with total MEDAS score (OR = -0,46, $p = 0,015$).

Keywords: *prediabetes, diabetes type 2, Mediterranean diet, MEDAS*

Thesis contains: 50 pages, 3 figures, 20 tables, 97 references, 0 supplements

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: Darija Vranešić Bender, PhD, Associate professor

Technical support and assistance: Ana-Marija Liberati Pršo, PhD, MD, Clinical Hospital Sveti Duh, Department of endocrinology, diabetes and metabolic diseases

Reviewers:

1. Martina Bituh, PhD, Associate professor (president)
2. Darija Vranešić Bender, PhD, Associate professor (mentor)
3. Zvonimir Šatalić, PhD, Full professor (member)
4. Jasenka Gajdoš Kljusurić, PhD, Full professor (substitute)

Thesis defended: September 26th, 2023

SADRŽAJ

1.UVOD	1
2.TEORIJSKI DIO	2
2.1.DEFINICIJA DIJABETESA.....	2
2.2.KLASIFIKACIJA DIJABETESA.....	2
2.2.1.Dijabetes tip 1.....	2
2.2.2.Dijabetes tip 2.....	3
2.2.3.Gestacijski dijabetes	4
2.2.4.Ostale vrste i uzroci dijabetesa.....	4
2.3.DIJAGNOSTIČKE METODE BOLESTI	5
2.4.KOMPLIKACIJE DIJABETESA	5
2.5.PREDIJABETES	6
2.6.ULOGA PREHRANE.....	8
2.6.1.Mediteranska prehrana	8
2.7.VITAMINI I DIJABETES	10
2.7.1.Vitamini B kompleksa.....	10
2.7.2.Vitamin D	11
2.8.ULOGA MINERALNIH TVARI I ELEMENATA U TRAGOVIMA	12
2.9.ULOGA TJELOVJEŽBE.....	12
2.10.LIJEČENJE DIJABETESA	13
2.10.1.Oralni lijekovi	14
2.10.2.Inzulin.....	14
2.10.3.Personalizirana medicina.....	15
2.10.4.Osnovna načela dijabetičke prehrane i dijetoterapije.....	15
3.EKSPERIMENTALNI DIO	16
3.1.ISPITANICI	16
3.2.METODE RADA	16
3.2.1.Antropometrijske metode	16
3.2.2.Biokemijski parametri	17
3.2.3.MEDAS (engl. <i>Mediterranean Diet Adherence Screener</i>)	18
3.2.4.Obrada podataka.....	21
4.REZULTATI I RASPRAVA	22
4.1.OPĆA OBILJEŽJA ISPITANIKA I ANTROPOMETRIJSKI PARAMETRI.....	23
4.1.1.Spol	23
4.1.2.Dob	24

4.1.3. Trajanje bolesti	26
4.1.4. Vrijednosti krvnog tlaka.....	26
4.1.5. Tjelesna masa i tjelesna visina	28
4.1.6. Indeks tjelesne mase.....	28
4.2. BIOKEMIJSKI PARAMETRI.....	30
4.2.1. GUK, HbA1c i lipidni profil	30
4.2.2. Status vitamina i mineralnih tvari	33
4.3. MEDAS	35
4.3.1. Korelacija MEDAS i HbA1c.....	36
4.4. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA	38
5. ZAKLJUČCI	40
6. LITERATURA	41

1. UVOD

Dijabetes (lat. *diabetes mellitus*) je kronična metabolička bolest koja dugoročno vodi do oštećenja različitih organskih sustava zbog neregulirane razine glukoze u krvi. Najviše oboljelih od dijabetesa pripada upravo tipu 2 koji je obilježen stanjem inzulinske rezistencije ili smanjenim lučenjem inzulina (1, 2, 3). Stanje umjerene hiperglikemije (razina glukoze u krvi (GUK)) veća od normalne, ali nedovoljno visoka za dijagnozu dijabetesa) nazivamo stanjem predijabetesa (GUK = 5,6 – 6,9 mmol/L). Prevalencija predijabetesa je u porastu te se pretpostavlja da će više od 470 milijuna ljudi u svijetu do 2030. godine razviti ovo stanje. Ono prethodi razvoju dijabetesa tipa 2 (engl. *diabetes mellitus type 2*, DMT2), ali je reverzibilno uz pravilno primijenjene intervencije. Ključno je promijeniti životne navike i uvesti terapiju lijekovima, ako je to potrebno, na vrijeme. U suprotnom, mogu se razviti iste komplikacije kao kod dijabetesa (4). Zbog rastućeg broja oboljelih u svijetu na godišnjoj razini, dijabetes je prepoznat kao epidemija. Komplikacije dijabetesa mogu biti životno ugrožavajuće. One obuhvaćaju najčešće živčani sustav, kardiovaskularni sustav, oči te ometaju rad bubrega. Organizam je dodatno opterećen povišenom razinom slobodnih radikala koji narušavaju homeostazu organizma (5). Iz ovih razloga vrlo je bitno na vrijeme prepoznati pravilne prehranbene obrasce koji pomažu u regulaciji glukoze u krvi kako bi se spriječio daljnji razvoj bolesti i njezinih komplikacija.

Cilj ovog istraživanja je bio ustanoviti pridržavanje mediteranskog obrasca prehrane pomoću validiranog upitnika (engl. *Mediterranean Diet Adherence Score, MEDAS*) među populacijom oboljelih od dijabetesa tipa 2 i onih s oštećenom tolerancijom na glukozu (predijabetes) te istražiti povezanost mediteranske prehrane sa stupnjem uhranjenosti ispitanika. Također, cilj je ujedno bio istražiti postoji li povezanost ovog prehranbenog obrasca s boljim vrijednostima biokemijskih parametara (glukoza u krvi (GUK), glikirani hemoglobin (engl. *glycated haemoglobin, HbA1c*), ukupni kolesterol, LDL (engl. *low-density lipoprotein*) kolesterol, HDL (engl. *high-density lipoprotein*) kolesterol i trigliceridi. Glavni promatrani biokemijski parametar bio je glikirani hemoglobin (HbA1c) kako bi se utvrdio utjecaj mediteranske prehrane na regulaciju glikemije u krvi kod dijabetesa tipa 2, ali i predijabetesa.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. DEFINICIJA DIJABETESA

Dijabetes je skupina metaboličkih bolesti za koje je karakteristično stanje kronične hiperglikemije. Hiperglikemija se javlja kao posljedica poremećaja proizvodnje inzulina, njegovog djelovanja ili oboje (1). Zbog nedostatnog djelovanja inzulina dolazi do poremećaja u metabolizmu ugljikohidrata, ali i proteina i masti (1, 2). Simptomi izražene hiperglikemije uključuju poliuriju, polidipsiju, gubitak tjelesne mase (TM), polifagiju i zamagljen vid (1, 3). Poremećaj rasta i osjetljivost na određene infekcije također može pratiti stanje hiperglikemije (3). 2004. osmišljen je više stupanjski model razvoja dijabetesa. Prvi stadij razvoja dijabetesa je dugo kompenzacijsko razdoblje kada je prisutna inzulinska rezistencija (IR) popraćena povećanim lučenjem inzulina i povećanom masom β -stanica gušterače. Druga faza je razdoblje prilagodbe kada β -stanice više ne kompenziraju u potpunosti povećanu inzulinsku rezistenciju. Tijekom treće faze razvoja dijabetesa, β -stanice postaju nesposobne kompenzirati inzulinsku rezistenciju i posljedično dolazi do naglog rasta razine glukoze u krvi (4). Kad bi izlučivanje inzulina bilo u stanju kompenzirati inzulinsku rezistenciju, ne bi došlo to značajnih promjena u razinama glukoze. To znači da je disfunkcija β -stanica prisutna već u stadiju predijabetesa (4). Dijabetes je prepoznat kao globalna epidemija u nastajanju (5).

2.2. KLASIFIKACIJA DIJABETESA

Dijabetes se klasificira u četiri osnovna oblika: dijabetes tip 1, dijabetes tip 2, ostale specifične tipove i gestacijski dijabetes (6). Najveći broj slučajeva dijabetesa obuhvaća tip 2 (1). Određivanje tipa dijabetesa pojedincu često ovisi o okolnostima prisutnim u vrijeme postavljanja dijagnoze, a mnoge oboljele nije lako uklopiti u jednu kategoriju (3).

2.2.1. Dijabetes tip 1

Dijabetes tip 1 ili imunološki posredovana bolest zastupljena u 5 - 10 % slučajeva. Nastaje kao rezultat autoimunog razaranja β -stanica gušterače (1). Osobe s povećanim rizikom za ovaj tip dijabetesa mogu se identificirati serološkim dokazom autoimunog patološkog procesa koji se odvija u otočićima gušterače te genetskim markerima (3). Markerima autoimunog razaranja β -stanica pripadaju: antitijela na β -stanice Langerhansovih otočića (engl. *islet cell antibody*, ICA), antitijela na inzulini (engl. *insulin autoantibodies*, IAA), antitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline (engl. *glutamic acid decarboxylase-65*, GAD65) i tirozin fosfatazu (engl.

islet antigen 2, IA-2). Bolest se javlja kod genetski predisponiranih pojedinaca koji su nosioci HLA-DQ (engl. *human leukocyte antigen DQ*) i HLA-DR (engl. *human leukocyte antigen DR*) gena (1, 2, 3). Početak bolesti je obično akutan te se ona razvija u nekoliko dana do nekoliko tjedana (7). Brzina uništavanja β -stanica je promjenjiva i razlikuje se među dobnim skupinama. Kod dojenčadi i djece brzina uništavanja je uglavnom veća u usporedbi s odraslim osobama. Autoimuno uništenje β -stanica povezano je i sa različitim čimbenicima okoliša koji su još uvijek slabo definirani (1, 2, 3). Više od 95 % pacijenata oboli prije dvadeset pete godine života, s podjednakom učestalošću u oba spola (7). Pacijenti s ovim tipom dijabetesa su rijetko pretili iako pretilost nije nespojiva s dijagnozom. Dokazana je i povezanost sa drugim autoimunim stanjima kao što su Gravesova bolest, Hashimotov tireoiditis, Addisonova bolest, *vitiligo*, celijakija, autoimuni hepatitis, miastenija gravis i perniciozna anemija (2).

2.2.2. Dijabetes tip 2

Dijabetes tip 2 obuhvaća 90 - 95 % oboljelih od dijabetesa. Naziva se i dijabetesom neovisnim o inzulinu ili dijabetesom odrasle dobi. Javlja se kod osoba koje imaju inzulinsku rezistenciju i relativan nedostatak inzulina. Ovim pacijentima nije potrebna primjena inzulina da bi preživjeli (1, 2, 3). Dijagnoza se temelji na izmjerenoj vrijednosti glukoze u krvi natašte $\geq 7,0$ mmol/L ili mjerenju glukoze u krvi nakon opterećenja odnosno obroka ≥ 11 mmol/L (7). Većina bolesnika s ovim oblikom bolesti je pretiła, a sama pretilost uzrokuje određeni stupanj inzulinske rezistencije (1, 2, 3). Pacijenti koji nisu pretili mogu imati povećani postotak visceralnog masnog tkiva. Inzulinska rezistencija se može znatno poboljšati smanjenjem tjelesne mase. Pacijenti rijetko reguliraju stanje IR smanjenjem tjelesne mase pa se kod liječenja najčešće koristi farmakološka terapija (3). DMT2 je multifaktorijalna bolest (8). Osim pretilosti, rizični čimbenici su sjedilački način života, starija dob, spol, pušenje i konzumacija alkohola. Prevalencija bolesti je veća kod muškaraca (9). Ovaj oblik dijabetesa često ostaje nedijagnosticiran godinama jer se hiperglikemija razvija postupno i u ranijim fazama često nije dovoljno teška da bi bolesnik primijetio bilo koji od klasičnih simptoma dijabetesa. Unatoč tome, takvi bolesnici imaju povećan rizik od makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija (1, 3). Kardiovaskularne bolesti (KVB) su najvažnija dugoročna komplikacija i najveći uzrok smrti kod osoba s DMT2. Velik dio rizika od KVB se pripisuje i prisutnosti čimbenika poput povišene razine LDL kolesterola, povišenog krvnog tlaka i pušenja (10).

2.2.3. Gestacijski dijabetes

Gestacijski dijabetes je definiran kao bilo koji stupanj intolerancije na glukozu s pojavom odnosno prvim prepoznavanjem tijekom trudnoće (1). Većina žena ima normalnu homeostazu glukoze tijekom prve polovice trudnoće, ali može razviti relativni nedostatak inzulina tijekom druge polovice (7). Stanje najčešće nestaje nakon porođaja. Trudnice koje su imale gestacijski dijabetes imaju povećan rizik od razvoja DMT2 kasnije u životu (7). Gestacijski dijabetes se javlja u 7 % trudnoća što rezultira sa više od 200 000 slučajeva godišnje (1). Preporučeno je da se probir obavlja za sve žene starije od dvadeset pet godina, za pretile žene i one s pozitivnom obiteljskom anamnezom. Test se radi primjenom 50 g glukoze sat vremena prije određivanja glukoze u krvi. Pozitivan probir na testu određuje razina glukoze od 7,75 mmol/L ili više (7). Dijabetes i pridružene komplikacije rezultiraju lošom kvalitetom zdravlja i života. Trenutačna terapija uključuje antihiperглиkemijske lijekove ili injekcije inzulina, ali ne smanjuje rizik od dijabetičkih komplikacija (11).

2.2.4. Ostale vrste i uzroci dijabetesa

Nekoliko oblika dijabetesa je povezano sa monogenetskim defektima u funkciji β -stanica. Tu vrstu dijabetesa karakterizira pojava hiperglikemije u ranoj dobi, obično prije dvadeset pete godine. Nazivaju se dijabetesom zrele dobi kod mladih te se nasljeđuju autosomno dominantno. Do danas su identificirane abnormalnosti na šest genskih lokusa na različitim kromosomima, a najčešći oblik je povezan sa mutacijama na kromosomu 12 u jetrenom transkripcijskom faktoru (engl. *hepatocyte nuclear factor-1 alpha*, *HNF-1 α*). Utvrđeno je da su točkaste mutacije u mitohondrijskoj deoksiribonukleinskoj kiselini (DNK) povezane sa dijabetesom (1, 2, 3). Osobe s bolestima poput cistične fibroze i pankreatitisa također mogu imati probleme s kontrolom glukoze u krvi (7). Metaboličke abnormalnosti povezane s mutacijama inzulinskih receptora mogu varirati od hiperinzulinemije i umjerene hiperglikemije do teškog dijabetesa. Mnogi lijekovi mogu oslabiti lučenje inzulina. Ne moraju sami po sebi uzrokovati dijabetes, ali mogu izazvati dijabetes kod osoba sa inzulinskom rezistencijom. Određeni toksini kao što je otrov za štakore i intravenski pentamidin mogu trajno oštetiti stanice gušterače. Glukokortikoidi također mogu oslabiti djelovanje inzulina (1, 2, 3). Osoba koja dobije dijabetes zbog velikih doza egzogenih steroida može postati normoglikemična kada se terapija prekine (2).

Dijabetes može biti uzrokovan i neadekvatnim odnosno oslabljenim lučenjem antidiuretskog hormona iz stražnjeg režnja hipofize ili nedostatnim bubrežnim odgovorom na antidiuretski hormon. Bitno je razlikovati uzrok kako bi se bolest pravilno liječila. Za ovu vrstu

dijabetesa (lat. *Diabetes insipidus*) je karakteristično lučenje velikih količina razrijeđenog urina. Može biti opasan po život ako se ne liječi (12). Karakteriziran je poliurijom, polidipsijom, a ako se ne ublaži unosom vode javlja se i stanje hipernatrijemije. Adipsija predstavlja stanje popraćeno nedostatkom osjećaja žeđi i obično se javlja zbog disfunkcije centra za žeđ u hipotalamusu. Glavne smjernice za liječenje ovog tipa dijabetesa uključuju fiksno doziranje dezmopresina, korekciju konzumacije tekućine na temelju tjelesne mase i korekciju prehrambenih potreba (13).

2.3. DIJAGNOSTIČKE METODE BOLESTI

Postoje četiri metode za postavljanje dijagnoze dijabetesa te se iste koriste za probir pacijenata sa predijabetesom. One uključuju: test glukoze u plazmi natašte, oralni test tolerancije na glukozu (engl. *oral glucose tolerance test, OGTT*, pacijent konzumira otopinu sirupa koji sadrži 75 g glukoze), razine glikiranog hemoglobina putem laboratorijskog testa te nasumični test glukoze u plazmi kod pacijenata koji su pokazali simptome hiperglikemije i koji je $\geq 11,1$ mmol/L (9). Mjerenje glikiranog hemoglobina se obično koristi za osobe kojima je već dijagnosticiran dijabetes, ali nije uvršten u preporuke međunarodnih standarda za dijagnostiku ove bolesti (25). Kvaliteta skrbi za bolesnike s dijabetesom je još uvijek ispod optimalne razine u cijelom svijetu, bez obzira na razinu razvoja zemlje, zdravstveni sustav i broj stanovnika (14). Gotovo sedam od deset Amerikanaca je pretilo te je pretilost izravno povezana sa dijabetesom. Ozbiljno pretili imaju šezdeset puta veću šansu da će dobiti dijabetes (15).

Dijabetes je trenutno dijagnosticiran samo kod polovice oboljelih. Probir na dijabetes trebao bi započeti u dobi od 45 godina. Kontrole se trebaju ponavljati svake tri godine kod onih koji nemaju prisutne čimbenike rizika, a kod onih sa čimbenicima rizika i češće. Čimbenici rizika uključuju pretilost, srodnike u prvom koljenu s dijabetesom, hipertenziju, hipertrigliceridemiju i prethodne dokaze o oštećenoj homeostazi glukoze (7).

2.4. KOMPLIKACIJE DIJABETESA

Kronična hiperglikemija kod dijabetesa je povezana s dugotrajnim oštećenjem, disfunkcijom i zatajenjem različitih organa i organskih sustava kao što su oči, bubrezi, živčani i kardiovaskularni sustav (1). Posljedice i komplikacije dijabetesa su rezultat neravnoteže između stvaranja slobodnih radikala i njihove kontrole prirodnim antioksidansima (8). Sve više istraživanja govori da temeljni mehanizmi patogeneze dijabetičkih komplikacija imaju u podlozi oksidativni stres koji nastaje zbog prekomjerne proizvodnje reaktivnih kisikovih

spojeva (engl. *reactive oxygen species, ROS*) zbog čega dolazi do nedostataka u prijenosu inzulinskog signalnog puta (5). U akutne komplikacije ubrajamo hiperglikemiju s ketoacidozom i hiperosmolarni sindrom. Kronične komplikacije uključuju retinopatiju (s mogućnosti gubitka vida), nefropatiju (koja dovodi do zatajenja bubrega), periferne neuropatije popraćene rizikom od amputacije udova (najčešće stopala) (1). Retinopatija, nefropatija i neuropatija su grupirane u mikrovaskularne komplikacije, dok se moždani udar, kardiovaskularne bolesti i periferna arterijska bolest svrstavaju u makrovaskularne komplikacije (9). Dijabetička periferna neuropatija je jedna od najčešćih komplikacija dijabetesa. Dijabetička nefropatija je glavni uzrok završnog stadija bubrežne bolesti, iako njezina patogeneza nije u potpunosti razjašnjena. Danas je dobro utvrđena važnost odgovarajuće kontrole glikemije u prevenciji dijabetičke retinopatije (5). Dijabetes je često popraćen arterijskom hipertenzijom i abnormalnostima u metabolizmu lipoproteina (1). Jedan je od vodećih uzroka ateroskleroze. U hiperglikemijskom stanju dolazi do promjena u trombocitima i leukocitima koje dovode do oštećenja vaskularnih endotelnih stanica te zajedno sudjeluju u procesu ateroskleroze. Suprotno uvriježenom mišljenju da je ateroskleroza bolest starijih, može početi iznenađujuće rano (16). Mjerenje biomarkera ateroskleroze može biti korisno u otkrivanju i ostalih makrovaskularnih komplikacija dijabetesa. Postprandijalna dislipidemija je čest poremećaj kod dijabetesa te je prepoznata kao važan čimbenik razvoja kardiovaskularnih bolesti. Još jedna od karakterističnih komplikacija je dijabetičko stopalo koje je obilježeno kroničnim ulkusima koji ne zacjeljuju. Epidemiološke studije su pokazale povećanu incidenciju malignih bolesti u osoba s dijabetesom, ali temeljni mehanizmi ostaju nejasni. Statini su također često korišteni lijekovi koji mogu imati negativan učinak na kontrolu glikemije (5).

2.5. PREDIJABETES

Kod zdravih osoba glukoza u krvi je strogo regulirana te se održava između 3,9 - 5,6 mmol/L. Predijabetes predstavlja visoko rizično stanje koje prethodi razvoju dijabetesa s godišnjom stopom konverzije 5 - 10 % (4). Riječ je o reverzibilnom stanju. Ako se poduzmu odgovarajuće mjere, oboljeli mogu biti pošteđeni dugotrajnih komplikacija (9). Postavljanje dijagnoze se temelji na glikemijskim parametrima koji su iznad normalnog, ali ispod dijabetičkog praga (4). Prema smjernicama Američke udruge za dijabetes (engl. *American Diabetes Association, ADA*), iz 2022. godine, predijabetes je definiran kao razina glukoze natašte u vrijednosti od 5,6 mmol/L do 6,9 mmol/L. Rezultati oralnog testa tolerancije na glukozu (dvosatna razina glukoze u krvi) bi se trebali kretati između 7,8 mmol/L i 11,0 mmol/L

(17). Prevalencija predijabetesa raste diljem svijeta. Povezan je sa istovremenom prisutnošću inzulinske rezistencije i disfunkcije β -stanica, abnormalnostima koje počinju prije nego što se promjene glukoze mogu otkriti (4). Prejedanje i nedostatna tjelesna aktivnost mogu povećati rizik od razvoja ovog stanja (16). Razna istraživanja pokazuju povezanost predijabetesa s ranim oblicima nefropatije, kronične bubrežne bolesti, neuropatije terminalnih živaca, dijabetičke retinopatije i povećanog rizika od makrovaskularnih komplikacija. Promjena načina života je temelj prevencije za sprječavanje razvoj dijabetesa. Promjenom životnih navika rizik od nastanka se smanjuje za 40 - 70 %. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (engl. *World Health Organisation, WHO*), visok rizik za razvoja dijabetesa je povezan s razinom glukoze u krvi nakon jela u intervalu od 7,8 - 11,0 mmol/L. Sam pojam predijabetesa nije prikladan jer mnogi ljudi sa predijabetesom ne napreduju do dijabetesa. Razlozi za liječenje predijabetesa uključuju prevenciju razvoja dijabetesa, ublažavanje mogućih posljedica ako se stanje razvije u dijabetes te prevenciju posljedica samog predijabetesa (4). Istraživanja upućuju na prisutne propuštene prilike za prevenciju dijabetesa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Pružatelji zdravstvenih usluga bi prvenstveno trebali promijeniti svoj pristup predijabetesu (18). Najvažnija determinanta smanjenja rizika od razvoja dijabetesa je gubitak tjelesne mase (4). Učinkovite mjere za prevenciju i smanjenje rizik od progresije predijabetesa u DMT2 su promjene životnih navika i prehranbenog obrasca (19). Poželjno je konzumirati namirnice s niskim glikemijskim indeksom poput cjelovitih žitarica i namirnica bogatih vlakanima te smanjiti konzumaciju pića koja sadrže dodani šećer (9). Tjelesna aktivnost poboljšava osjetljivost na inzulin povećanjem oksidacije slobodnih masnih kiselina i poboljšanjem mitohondrijske funkcije skeletnih mišića, kao i smanjenjem lipotoksičnosti u mišićima i jetri. Ona povećava razinu adiponektina u serumu što također poboljšava odgovor na inzulin u organizmu. Djeluje kao fiziološki stresor koji povećava unos glukoze u stanice (9). Predviđa se da će dijabetes biti među 5 vodećih uzroka smrti u zemljama s visokim prihodima do 2030. godine (4). ADA u svojim smjernicama iz 2020. godine zagovara da se svi pacijenti s predijabetesom prate zbog razvoja dijabetesa tipa 2 te da se isti upućuju na programe prevencije (20). Ove strategije uključuju motivacijsko intervjuiranje, programe samokontrole, časopise o prehrani, pedometre i aplikacije za mršavljenje (21). Kod morbidno pretilih pacijenata, barijatrijska kirurgija je bila povezana sa pozitivnim ishodima i značajnim smanjenjem incidencije dijabetesa. Osim toga za liječenje se koriste lijekovi koji povećavaju izlučivanje inzulina i potiču odgodu početka bolesti (4). Kod predijabetesa značajnim se pokazao status vitamina D. Vitamin D je topiv u mastima te svoje biološke funkcije obavlja u obliku vitamina D₂ i D₃. Epidemiološke studije su pokazale da pacijenti sa ovim stanjem imaju niske razine

vitamina D u serumu. Dokazan je pozitivan učinak nadomjesne primjene vitamina D na razinu glukoze u krvi natašte i razinu HbA1c (22).

2.6. ULOGA PREHRANE

Hrana ne služi samo za prehranjivanje, već ima funkciju u podupiranju zdravlja čovjeka. Osnovna zamisao je iskoristiti elemente prisutne u hrani u svrhu poboljšanja zdravstvenog sustava i sprječavanja razvoja bolesti pa tako i dijabetesa (15). Zdravi prehrambeni obrasci (mediteranska dijeta i DASH (engl. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) dijeta) koji obiluju visokim unosom cjelovitih žitarica, nemasnih mliječnih proizvoda, fermentiranih mliječnih proizvoda, vlakana, maslinovog ulja, crne čokolade magnezija i antioksidansa su povezani s manjim rizikom od razvoja DM2. Suprotno tome, hrana visokog glikemijskog indeksa i opterećenja, pretjeran unos crvenog mesa i mesnih prerađevina te zaslađenih napitaka povećavaju rizik od DM2 (23). Visok unos ugljikohidrata izaziva endokrinu deregulaciju obilježenu hiperinzulinemijom. Takvo stanje dovodi do raspodjele energije s povećanim skladištenjem unutar masnog tkiva, povećanog unosa hrane i smanjene potrošnje energije. Također, prehrana obilježena visokim unosom cjelovitih žitarica, mahunarki, voća i povrća smanjuje kardiometaboličke čimbenike rizika i povezuje se s gubitkom tjelesne mase. Pravilna prehrana ostaje temelj učinkovitog upravljanja dijabetesom (24). U usporedbi s uobičajenom prehranom, kod vegana je unos hrane biljnog podrijetla povećan, a potrošnja životinjskih namirnica i masti smanjena. Veganska i vegeterijanska prehrana s niskim udjelom masti dokazano smanjuje tjelesnu masu i povećava osjetljivost na inzulin. Također, smanjenje tjelesne mase i masnog tkiva povezano je s unosom cjelovitih žitarica, dok se unos rafiniranih žitarice povezuje s povećanom tjelesnom masom (25). Djeca unose gotovo dvostruko više kalorija iz zaslađenih napitaka, gaziranih pića, voćnih sokova i energetske napitake nego prije 30 godina. Povećan unos zaslađenih napitaka je povezan s razvojem dijabetesa kod skupine adolescenata i mladih (26).

2.6.1. Mediteranska prehrana

Mediteranska prehrana je jedan od najčešće proučavanih obrazaca prehrane te ju karakterizira umjerena konzumacija cjelovitih žitarica, mahunarki, voća i povrća, orašastih plodova, ribe i maslinova ulja, vina, umjeren unos mesa, mliječnih proizvoda, prerađene hrane i slatkiša. Takav način prehrane je važan izvor vitamina, minerala, antioksidansa, jednostruko nezasićenih i višestruko nezasićenih masnih kiselina te vlakana (24). Unos zasićenih masnoća

i *trans*-masti je minimalan (27). Mediteranska prehrana ima mnoge dobrobiti za zdravstveni status. Priznata je kao kulturna baština od strane Organizacije Ujedinjenih naroda za obrazovanje, znanost i kulturu (engl. *United Nations Educational, Scientific and Cultural Organisation, UNESCO*) (25). Pokazuje veliki potencijal kao održiv prehrambeni obrazac koji je moguće slijediti dugoročno (28). Kao rezultat geografskih varijacija, različite kombinacije skupina hrane se razmatraju za formiranje mediteranskog obrasca prehrane (27). U mediteranskim zemljama poput Grčke, južne Italije i Španjolske ljudi se pridržavaju tradicionalne mediteranske prehrane (29). Relativno je teško odrediti početke ove vrste prehrane, ali se najvjerojatnije razvila zajedno sa populacijama koje su živjele u mediteranskom bazenu (27). Prije nekoliko desetljeća, privukla je veliku pozornost zbog zdravstvenih dobrobiti koje su univerzalno priznate od strane medicinskih stručnjaka (27). Kod oboljelih od dijabetesa tipa 1 i tipa 2 zamijećena je niska konzumacija prehrambenih vlakana te visok unos zasićenih masnoća što odgovara karakteristikama zapadnog načina prehrane. Primjena mediteranskog obrasca prehrane, kod osoba sa dijabetesom, je povezana sa boljom regulacijom glukoze u krvi, nižim indeksom tjelesne mase (ITM) i boljim kardiovaskularnim čimbenicima (28). Potvrdili su se i pozitivni učinci u prevenciji kroničnih bolesti bubrega, raka i neurodegenerativnih bolesti (24, 27). Učestalost gestacijskog dijabetesa je u porastu i postaje veliki javnozdravstveni problem. Raste s višim stopama pretilosti i starijom dobi u trudnoći. Povezan je sa nepovoljnim ishodima kod majke i novorođenčeta i većim rizikom za razvoj dijabetesa tipa 2 kod majke kasnije u životu. Rezultati istraživanja pokazuju da je rana prehrambena intervencija s mediteranskom prehranom u trudnica smanjila učestalost gestacijskog dijabetesa. Maslinovo ulje (kao glavna masnoća u prehrani) je bogat izvor jednostruko nezasićenih masnih kiselina i snižava poslije porođajnu razinu glukoze. Orašasti plodovi olakšavaju gubitak tjelesne mase jer doprinose povećanju sitosti i termogeneze. Pistacije su bogate nezasićenim masnim kiselinama, vlaknima, magnezijem i drugim fitokemikalijama s potencijalnim korisnim učinkom na osjetljivost na inzulin i razinu glukoze natašte. Njihov antioksidativni kapacitet je veći od ostalih orašastih plodova (30). Prisutnost dijabetesa tipa 2 povezana je i sa oštećenjem imunskog sustava posredovanog crijevnom mikrobiotom. Kod ovih bolesnika je pronađeno znatno manje korisnih bakterija. Dijabetes tip 2 može značajno promijeniti populaciju crijevnih mikroba. Nova istraživanja pokazuju dokaze prema kojima eterična ulja dobivena iz biljaka koje se koriste u mediteranskoj prehrani štite od upala i oksidacijskog stresa koji se tipično javlja kod DMT2. Eterično ulje ružmarina se pokazalo najučinkovitijim (31). Autohtone biljke mediteranskog podneblja su maslina, blitva, kapare, šparoge, sljez, čičak, grožđe, cikla, peršin, korijandar, komorač, origano, ružmarin, kadulja, matičnjak, piskavica, lovor, šafran i razne

vrste gljiva. Neke biljne vrste su uvezene iz drugih geografskih regija svijeta i aklimatizirane na području mediterana. Iz Azije je uvezena riža, heljda, pšenica, ječam, slanutak, soja, leća, grah, luk, češnjak, poriluk, kupus, brokula, cvjetača, repa, špinat, krastavac, banane, kokos, smokve, jabuke, dunja, kruška, šljiva, malina, limun, kivi, bademi, lješnjaci, orasi, kesten, papar, kurkuma, klinčići i đumbir. Proso i lubenica su porijeklom iz Afrike dok su kukuruz, kikiriki, rajčica, paprika, patlidžan, tikvice, krumpir, sjemenke suncokreta, avokado, kava i čokolada porijeklom iz Amerike (27). Polifenoli uglavnom potječu iz namirnica biljnog podrijetla uključujući voće, povrće, cjelovite žitarice, kavu, čaj, kakao i orašaste plodove te su karakteristični za mediteransku prehranu. Polifenoli su velika heterogena skupina fitokemikalija i sadrže fenolne prstenove. Najzastupljeniji su antioksidansi u hrani. Dijelev se na flavonoide, fenolne kiseline, stilbene i lignane. Flavonoidi se klasificiraju u flavone, flavonole, flavanole, flavanone, izoflavone i antocijane. Voće poput jabuka, grožđa, krušaka i bobčastog voća obično sadrže velike količine tih spojeva. Najčešće fenolne kiseline su kafeinska i ferulinska koje se nalaze u kavi i cjelovitim žitaricama. Najbolje proučeni stilben je resveratrol koji se nalazi u grožđu i crnom vinu. U maslinovom ulju se nalaze lignani. Svi navedeni spojevi utječu na razinu glukoze u krvi i dijabetes tipa 2 kroz različite mehanizme kao što je promicanje unosa glukoze u tkiva i poboljšanje osjetljivosti na inzulin. Također pozitivno utječu na stanje predijabetesa (32).

2.7. VITAMINI I DIJABETES

Osove s dijabetesom imaju povećanu potrebu za vitaminima A, C i E zbog prekomjernog oksidacijskog stresa uzrokovanog abnormalnostima u metabolizmu glukoze. Također, često se nalazi nedostatak vitamina B skupine, a nadomjesna primjena pokazuje određeno metaboličko poboljšanje (8).

2.7.1. Vitamini B kompleksa

Tiamin (B₁), riboflavin (B₂), niacin, pantotenska kiselina, piridoksin, biotin, vitamin B₁₂ i folna kiselina se grupiraju kao vitamini B skupine (33). Nedostatak vitamina B₁₂ nije čest u općoj populaciji, ali dugotrajnom primjenom metformina, apsorpcija vitamina B₁₂, a čak i folne kiseline se značajno smanjuje (8). Kod dijabetesa, primjena vitamina B₁₂ prevenira mogući nedostatak i razvoj neuropatije (34). Pojam folat uključuje 150 komponenti iz obitelji pteroilglutamata. Folati su prisutni u životinjskom tkivu, lisnatom povrću, mahunarkama i orašastim plodovima (35). Nedostatak se povezuje s razvojem megaloblastične anemije,

defektima neuralne cijevi, kardiovaskularnim bolestima i demencijom. Primjena folne kiseline u patogenezi dijabetesa tipa 2 se povezuje s nedostatkom vitamina B₁₂. Oštećenje DNK može se poništiti dodatkom folne kiseline, čime se smanjuje učinak oksidacijskog stresa kod oboljelih od dijabetesa. Nadomjesna primjena folne kiseline poboljšava kontrolu glikemije na način da smanjuje inzulinsku rezistenciju i razinu glukoze u krvi natašte (8). Tiamin djeluje kao koenzim u aktivnom prijenosu aldehidnih skupina i glikaciji te njegov nedostatak ima učinke na razvoj dijabetičkih komplikacija. Niske razine tiamina su povezane sa povećanim bubrežnim klirensom (33). Vitamin B₆ obuhvaća skupinu od 3 spoja: piridoksal, piridoksin i piridoksamin. Djeluje kao koenzim za korištenje glikogena u jetri i mišićima i na takav način aktivno sudjeluje u metabolizmu glukoze (36). Dodatna primjena vitamina B₆ kod oboljelih od dijabetesa koji su imali potvrđen nedostatak nakon šest mjeseci je rezultirala smanjenjem edema retine (37). Što se tiče niacina, nije provedeno mnogo istraživanja na populaciji oboljelih od dijabetesa, ali je utvrđeno da je nadomjesna primjena niacina povećala HDL kolesterol, smanjila trigliceride i LDL kolesterol te na takav način pozitivno utjecala na prevenciju kardiovaskularnih bolesti (8).

2.7.2. Vitamin D

Vitamin D ili kalciferol je heterolipid iz skupine steroida. Ima dva osnovna oblika: D₂ (ergokalciferol) koji se nalazi u biljakama i D₃ (kolekalciferol) koji se nalazi u životinjskim izvorima. Sintetizira se u epidermisu pod utjecajem ultraljubičastog (UV) zračenja ili se može unijeti putem hrane (riblje ulje, žumanjak) (38). Receptori za D vitamin su prisutni u većini tkiva pa tako i u gušterači i stanicama imunološkog sustava (39). Njegova uloga u funkciji stanica gušterače može biti posredovana spajanjem 1,25-dihidroksivitamina D s njegovim receptorima. Isto tako, vitamin D može djelovati tako da poboljšava osjetljivost na inzulinsku stimulaciju ekspresije inzulinskih receptora (40). Nedostatak vitamina D je čimbenik rizika za pojavu kardiovaskularnih bolesti kod dijabetesa (41). Razine manje od 50 nmol/L ukazuju na nedostatak ovog vitamina. Posljedice njegova lošeg statusa, osim razvoja dijabetesa uključuju i povećan rizik od hipertenzije, KVB, malignih bolesti i osteoporoze (42). U ranoj dobi modulira imunostani sustav (43). Djeluje u tijelu kroz endokrini mehanizam i autokrini mehanizam. Zadnje objavljene preporuke za preventivni unos vitamina D su 5 µg na dan za djecu i odrasle do 50 godina, 10 µg/dan od pedesete do sedamdesete godine i 15 µg/dan nakon sedamdesete godine, dok se za populaciju izloženu čimbenicima rizika preporučuju povećane doze. Kolekalciferol, aktivni hormonski oblik vitamina D, u iznimno visokim dozama može izazvati ozbiljne toksične učinke uključujući smrt. Jedna minimalna doza UV zračenja proizvede 250 µg do 500 µg kod osoba svijetle puti. Unatoč tome, nikada nije zabilježen slučaj

trovanja vitaminom D uslijed izlaganja suncu (42).

2.8. ULOGA MINERALNIH TVARI I ELEMENATA U TRAGOVIMA

Mineralne tvari i elementi u tragovima su mikronutrijenti neophodni za ljudsko tijelo. Oni su nužni za dobro definirane biokemijske funkcije. Nedostaci ovih tvari su povezani sa brojnim zdravstvenim problemima. Antioksidativni enzimi čija aktivnost ovisi o elementima u tragovima se mijenjaju kod dijagnoze dijabetesa. Sadržaj određenih elemenata u serumu kao što su bakar, mangan, željezo i selen mogu biti viši kod pacijenata sa dijabetesom, dok je često zabilježen manjak cinka, kroma i magnezija. Nedostatak joda dovodi do smanjene sinteze hormona štitnjače (44). Funkcija štitnjače je ključna za regulaciju metabolizma energije, a abnormalna funkcija može imati učinke i na kontrolu glukoze u krvi. Oboljeli od dijabetesa imaju povećan rizik od razvoja bolesti štitnjače (45). Istraživanja su pokazala da bor iz hrane utječe na koncentracije inzulina u krvnoj plazmi (44). Kod dijabetesa, liječenje borom je također pokazalo smanjenje oksidacijskog stresa uz očuvanje β -stanica gušterače (46). Krom poboljšava profil lipida u krvi i djelovanje inzulina (44). Željezo utječe na metabolizam glukoze dvosmjerno. Koncentracija feritina u serumu bolesnika sa dijabetesom utječe na osjetljivost na inzulin i oksidacijskog oštećenje, a skupa sa ITM-om ($ITM = 22,6 \pm 3,2 \text{ kg/m}^2$) mogu djelovati kao nezavisni prediktori u testu tolerancije na glukozu (47). Oboljeli od dijabetesa imaju i veći rizik od anemije (27). Magnezij je kofaktor kaskade inzulina. Njegov nedostatak dovodi do nefunkcionalnosti tirozin-kinaze te blokira djelovanje inzulina unutar stanice. Manjak magnezija se smatra čimbenikom rizika za nastanak dijabetesa (48). Optimalan status selena je važan za cjelokupno zdravlje. Selen metabolički funkcionira kao bitan sastojak dvadesetak selenoproteina (engl. *selenoproteins*). Njegov nedovoljan unos smanjuje ekspresiju spomenutih selenoproteina. Dokazano je da i smanjen i povećan unos selena povećava rizik od nastanka dijabetesa (49). Cink je bitan mikronutrijent za metabolizam. Igra važnu ulogu u staničnoj signalizaciji, u proizvodnji i neutralizaciji ROS-a i različitim staničnim procesima. Važan je za izlučivanje i djelovanje inzulina, a njegov deficit izaziva citokinima uzrokovano autoimuno oštećenje otočića gušterače što rezultira nastankom dijabetesa (44).

2.9. ULOGA TJELOVJEŽBE

Vježbanje i tjelesna aktivnost su ključni u prevenciji i liječenju dijabetesa. Preporučeni su kao važna nefarmakološka terapijska strategija za upravljanje dijabetesom (50). Uz kontrolu glikemije, tjelovježba ima niz prednosti poput poboljšanja aerobnog kapaciteta, mišićne snage,

sastava tijela i funkcija endotela. Tjelovježbom se poboljšava lipidni profil, ali se pozitivno utječe i na druge komplikacije dijabetesa (51). Komorbiditeti i komplikacije bolesti određuju kvalitetu života pacijenata s dijabetesom. Poboljšana mišićna i kardiorespiratorna kondicija je povezana sa manjim stopama smrtnosti ovog stanja (50). Aerobna tjelovježba je najviše proučavana tjelovježba. Mnogi pacijenti koji boluju od dijabetesa imaju problema sa pokretnošću. Za ovu populaciju, postizanje potrebnog volumena i intenziteta aerobnih vježbi neće biti lako, ali trening otpora može biti učinkovitiji. Trening otpora koristi mišićnu snagu za pomicanje težine ili za rad protiv otpornog opterećenja uzrokujući izoliranu, kratku aktivnost pojedinačnih mišićnih skupina (51). Kombinacija oba modaliteta je pokazala najveća poboljšanja u kontroli glikemije (52). Aerobna tjelovježba povećava osjetljivost na inzulin, a trening otpora može poboljšati unos glukoze iz krvi povećanjem mišićne mase (51). Noćna hipoglikemija je česta nakon bavljenja tjelesnom aktivnošću. Primjena inzulina se mora izvršiti do 90 minuta prije početka vježbanja jer u suprotnom neće rezultirati postizanjem odgovarajuće kontrole glikemije. Druga strategija za sprječavanje hipoglikemije je održavanje viših razina glukoze u krvi tijekom i nakon vježbanja povećanjem potrošnje ugljikohidrata (52). Najnovije kanadske smjernice preporučuju tjelovježbu pod nadzorom kao učinkovit modalitet smanjenja glukoze u krvi i mršavljenja (50). Endotelna disfunkcija se odnosi na stanje u kojem endotel gubi svoja fiziološka svojstva, pokazuje tendenciju prema vazokonstrikciji, protrombotičkim i protuupalnim stanjima. Smatra se i patofiziološkim obilježjem dijabetesa. Vježbanje poboljšava funkciju endotela pa i na takav način pomaže u njegovom liječenju (53).

2.10. LIJEČENJE DIJABETESA

Uspješno liječenje bolesnika s dijabetesom definira se postizanjem dobro regulirane glikemije. Započinje promjenama u načinu života u kombinaciji s oralnom terapijom koja se polako pojačava kako bolest napreduje. Uključivanje antidijabetičkih sredstava koja čuvaju funkciju β -stanica je važno u ranoj fazi liječenja (54). Izbor specifičnih antihiperглиkemijskih sredstava se temelji na njihovoj učinkovitosti u snižavanju glukoze u krvi, ekstraglikemijskim učincima, sigurnosnom profilu, podnošljivosti, jednostavnosti upotrebe i troškovima (43). Sveobuhvatno liječenje bolesnika s dijabetesom bi trebala uključivati usporavanje ili zaustavljanje progresije bolesti i optimizaciju smanjena svih čimbenika rizika (54).

2.10.1. Oralni lijekovi

U većem dijelu svijeta metformin je jedini dostupni bisgvanid te se preporučuje kao početna farmakoterapija jer pomaže kod inzulinske rezistencije. Njegov osnovni učinak je smanjivanje izlučivanja glukoze u jetri i sniženje glikemije natašte (43). Poboljšava odgovor β -stanica na opterećenje glukozom kroz korekciju glukotoksičnosti (55). Pacijent ga općenito dobro podnose, iako iskazuje gastrointestinalne nuspojave (42). Potreban je izniman oprez u primjeni kod bolesnika s teškom jetrenom disfunkcijom, kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) i kongestivnim zatajenjem srca (56). Metaboličke prednosti metformina pripisuju se njegovom djelovanju na više tkiva uključujući jetru, crijeva, masno tkivo i mišiće (57). Drugi lijekovi koji se koriste u liječenju dijabetesa su sulfonilureje, glinidi, inhibitori α -glukozidaze, tiazolidiondioni, agonisti amilina, agonisti peptida-1 nalik glukagonu, inhibitori dipeptidil peptidaze IV i inhibitori kotransportera-2 natrij-glukoze (43).

2.10.2. Inzulin

Otkriće inzulina na Sveučilištu u Torontu 1921. godine bilo je jedno od najznačajnijih događaja u povijesti liječenja dijabetesa. Proizvode ga stanice gušterače te je već tada utvrđena njegova uloga u glukoregulaciji (58). Inzulin je najstariji od trenutno dostupnih lijekova, a samim time s njegovim liječenjem kliničari imaju najviše iskustva. Također je i najučinkovitiji u snižavanju glukoze. Iako je početna terapija usmjerena na povećanje bazalne opskrbe inzulinom, obično s inzulinom srednjeg ili dugog djelovanja, pacijentima može biti potrebna i terapija s inzulinom kratkog ili brzog djelovanja (43). Osim utjecaja na GUK, pokazalo se da djeluje i na razine triglicerida i HDL kolesterola, ali je povezan sa povećanjem tjelesne mase od 2 - 4 kg (59). Također, inzulin je moćan stimulacijski čimbenik za sintezu mišićnih proteina. Smanjenje endogenog izlučivanja inzulina je čimbenik rizika za razvoj sarkopenije kod osobe koje boluju od dijabetesa (57). Iako je prošlo sto godina od otkrića inzulina kao terapije za pacijente sa dijabetesom postoji uznemiravajuća činjenica da je inzulin diljem svijeta još uvijek nedostupan milijunima ljudi u potrebi (58). Terapija inzulinom je također povezana sa hipoglikemijom (59). Inzulinski analozi s duljim profilom djelovanja smanjuju rizik od hipoglikemije (60). Novi analozi i reformulacije nastoje poboljšati kontrolu glikemije uz smanjenje rizika od niske razine GUK i debljanja. Inzulinski analozi su podijeljeni na brzodjelujuće, ultrabrzodjelujuće, bazalne i ultrabazalne. Također, predviđa se razvoj novih generacija inzulinskih analoga sa još naprednijim svojstvima (61).

2.10.3. Personalizirana medicina

Razvoj određenih bolesti je uvjetovan genetskom predispozicijom. Bolje razumijevanje genetike u bolestima, zajedno s brzim napretkom tehnologije sekvencioniranja pomaže bržem dijagnosticiranju i pruža šire mogućnosti liječenja (62). Individualizirana skrb može poboljšati upravljanje dijabetesom. Personalizirana medicina koja se inače naziva precizna medicina pokušava pronaći bolje predviđanje, prevenciju i intervencije za osobe sa dijabetesom. Pruža najučinkovitije dijagnostičke strategije i planove liječenja koristeći genomske podatke pacijenata. Otkriveno je preko 100 genskih lokusa koji utječu na osjetljivost na dijabetes. Proboj tehnologije omogućuje veća poboljšanja u razumijevanju individualnih varijacija koje mogu promijeniti ishod dijabetesa (63). Njezina primjena u zdravstvenoj skrbi će postati ključni čimbenik za poboljšanje i očuvanje zdravlja (64).

2.10.4. Osnovna načela dijabetičke prehrane i dijetoterapije

ADA ističe važnost dijetoterapije te primjenu pravilnog prehranbenog obrasca u svakodnevnicu kao ključ upravljanja dijabetesom, ali i predijabetesom. Nove smjernice ističu kako prehrana treba biti prilagođena potrebama pacijenata te se ne može odrediti idealan energetske unos te udio ugljikohidrata, proteina i masti koji bi odgovarao čitavoj populaciji ovih bolesnika (65). Broj obroka treba biti prilagođen farmakološkoj terapiji. Oboljelima od dijabetesa koji se liječe dijetom, oralnim antihiperглиkemicima ili kombiniranom terapijom (antihiperглиkemicima i inzulinom) preporuča se imati pet obroka na dan (66). Udio ugljikohidrata kojeg oboljeli od dijabetesa unose prehranom uglavnom odgovara unosu zdravih osoba, a iznosi oko 45 % (65). Energetske unos se prilagođava dnevnim potrebama i tjelesnoj aktivnosti pacijenta. Treba birati namirnice koje sadrže složene ugljikohidrate, niskog glikemijskog indeksa i s malim glikemijskim opterećenjem (66). Unos masti se kreće od 20 - 35 %. Prednost treba dati jednostruko nezasićenim i višestruko nezasićenim masnim kiselinama (povećavaju osjetljivost na inzulin te smanjuju rizik od razvoja dijabetesa) (65). Unos proteina bi trebao iznositi 1 - 1,5 g/kg TM (65), osim kod pridružene bubrežne bolesti (66). U tom slučaju unos se smanjuje na 0,8 g/kg TM ili manje, a potrebno je dodatno obratiti pozornost na niži unos natrij, kalija i fosfora (66). Za bolju kontrolu glikemije preporuča se unositi vlakana (putem mahunarki, voća, povrća, cjelovitih žitarica ili putem dodataka prehrani) u iznosu od minimalno 25 do maksimalno 50 g/dan (65). U bolničkoj praksi sve se češće primjenjuje sustav s ustaljenom količinom ugljikohidrata u obrocima. Broj obroka bi trebao biti ustaljen i redovit te s jednakom količinom ugljikohidrata. Glavni obroci u bolnicama obično sadrže 60 - 75 g ugljikohidrata, a međuobroci 15 g (66).

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. ISPITANICI

Pacijenti su prikupljeni kroz Ambulantu za kliničku prehranu Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Odjela za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničke bolnice Sveti Duh. U eksperimentalnom djelu istraživanja sudjelovala su 303 pacijenta oboljela od dijabetesa ili s dijagnozom predijabetesa. Pacijenti su već imali dijagnosticiranu bolest ili im je tek postavljena dijagnoza bolesti u trenutku regrutiranja. Pacijenti su se regrutirali od 28. veljače 2022. godine do 10. lipnja 2022. godine.

Za svakog ispitanika prikupljali su se sociodemografski podaci (dob i spol), antropometrijski podaci (tjelesna visina (TV), tjelesna masa (TM), indeks tjelesne mase (ITM), vrijednosti krvnog tlaka) vrijeme trajanja bolesti, terapija lijekovima, biokemijski parametri (vitamin D, folna kiselina, vitamin B₁₂, Mg, Fe, GUK, OGTT, HbA1c, ukupni kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliceridi i urati) te se procjenjivao prehrambeni obrazac odnosno pridržavanje mediteranskog načina prehrane pomoću validiranog upitnika MEDAS (engl. *Mediterranean Diet Adherence Screener*) prilagođenog hrvatskom jeziku. Svi ispitanici su potpisali informativni pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

3.2. METODE RADA

Primarni cilj istraživanja je bio utvrditi povezanost pridržavanja mediteranskog obrasca prehrane s biokemijskim parametrom HbA1c i lipidnim profilom kod ispitanika.

3.2.1. Antropometrijske metode

U istraživanju su se koristili podaci o dobi i spolu. Svim ispitanicima se izmjerila tjelesna visina i tjelesna masa te se izračunao indeks tjelesne mase. Tjelesna visina se mjerila visinomjerom (SECA217). Visinomjer obuhvaća mjerno područje od 20 - 205 cm uz točnost od 1 mm. Mjerenje se obavljalo bez obuće, uz skupljene pete, uspravno položeno tijelo, opuštenu ramena te glavu u položaju tzv. frankfurtske horizontalne linije. Tjelesna masa se mjerila putem uređaja za procjenu sastava tijela (TANITA UM-780), bez obuće te u trenutnoj odjeći. Uređaj mjeri tjelesnu masu u rasponu od 2 do 270 kg uz točnost od 0,1 kg.

Kako bi se izračunao indeks tjelesne mase svakog pojedinog ispitanika, prethodno izmjerena tjelesna visina se unijela u uređaj (TANITA) prilikom mjerenja tjelesne mase.

Indeks tjelesne mase služi za okvirnu procjenu stanja uhranjenosti kod odraslih, a računa se

prema formuli:

$$ITM = \frac{TM}{TV^2}$$

gdje je:

ITM - indeks tjelesne mase (kg/m^2)

TM - tjelesna masa (kg)

TV - tjelesna visina (m)

Sukladno dobivenoj vrijednosti, pacijenti su se klasificirali prema stupnju uhranjenosti. Klasifikacija je određena od strane Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) te je prikazana u tablici 1 (67).

Tablica 1. Klasifikacija stupnja uhranjenosti prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (prema WHO, 2010)

ITM	STUPANJ UHRANJENOSTI
$<18,5 \text{ kg/m}^2$	pothranjenost
$18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$	normalna tjelesna masa
$25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$	prekomjerna tjelesna masa
$30 - 34,9 \text{ kg/m}^2$	1. stupanj pretilosti
$35 - 39,9 \text{ kg/m}^2$	2. stupanj pretilosti
$\geq 40 \text{ kg/m}^2$	3. stupanj pretilosti

ITM-indeks tjelesne mase

3.2.1.1. Krvni tlak

Sistolički i dijastolički krvni tlak su se mjerili pomoću (A&D) digitalnog tlakomjera (modela UM-211). Mjerni opseg tlaka uređaja iznosi 0 - 299 mmHg uz točnost izmjerenih vrijednosti od ± 3 mmHg. Mjerni opseg pulsa iznosi 40 - 200 otkucaja u minuti uz točnost od ± 5 %.

3.2.2. Biokemijski parametri

Prilikom dolaska na obradu ili kontrolni pregled, pacijentima se uzimao uzorak venske krvi kako bi se napravile laboratorijske pretrage. Mjerili su se sljedeći parametri: razina glukoze u krvi na tašte, glikirani hemoglobin, ukupni kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol,

trigliceridi, vitamin B₁₂, folna kiselina, vitamin D, željezo, magnezij i urati. Ako određeni parametri nisu bili trenutno izmjereni, u obzir su se uzimali oni iz starijih nalaza. Vrijednosti glikiranog hemoglobina i lipidnog profila su se uzimale u obzir ako nisu bile starije od tri mjeseca. Izmjerene vrijednosti za navedene vitamine i mineralne tvari nisu smjele biti starije od šest mjeseci. Provodio se i test tolerancije na glukozu.

3.2.3. MEDAS (engl. *Mediterranean Diet Adherence Screener*)

Kako bi se procijenilo pridržavanje mediteranskog obrasca prehrane među ispitanicima, koristio se validirani upitnik MEDAS preveden na hrvatski jezik. Ispitanici su ispunjavali upitnik prilikom dolaska u bolnicu ili su se naknadno pozivali telefonski. Cilj ispunjavanja upitnika je bio procijeniti stupanj pridržavanja mediteranske prehrane te kakvoću prehrane povezati s glavnim laboratorijskim parametrom (glikiranim hemoglobinom) među populacijom oboljelih od dijabetesa.

Izvorna verzija upitnika MEDAS je osmišljena u sklopu studije PREDIMED (engl. *Prevention with Mediterranean Diet*). Navedeno istraživanje se provodilo u Španjolskoj kako bi se razjasnio dugoročni učinak mediteranskog obrasca prehrane na pojavu kardiovaskularnih bolesti (68). Iako je osmišljen za primjenu na španjolskoj populaciji, kao pouzdan i validiran alat koristi se i u drugim zemljama kao što su Njemačka, Velika Britanija i Korea (69, 70, 71). MEDAS se sastoji od 14 pitanja: 12 pitanja o učestalosti konzumiranja hrane te 2 pitanja o prehrambenim navikama koje su karakteristične za Španjolsku (tablica 2). Pitanja o učestalosti konzumiranja hrane se odnose na konzumaciju: maslinovog ulja, voća uključujući i svježe cijeđene voćne sokove, povrća uključujući konzumaciju sirovih salata, crvenog mesa i mesnih prerađevina, maslaca, margarina i vrhnja, zaslađenih napitaka, vina, mahunarki, ribe i morskih plodova, kupovnih slatkiša i kolača, orašastih plodova te jela koja se pripremaju uz umak od maslinovog ulja i povrća (rajčice, luka, poriluka i češnjaka). Preostala pitanja se odnose na preferenciju konzumacije bijelog mesa (piletine, puretine, zečetine) naspram crvenog mesa i njegovih prerađevina (svinjetine, teletine, hamburgera i kobasica) te korištenje maslinovog ulja kao glavnog izvora masnoće u prehrani. Prema određenim kriterijima (tablica 3), svako pitanje se boduje s 0 ili 1. Moguće je postići rezultat od ukupno 14 bodova. S obzirom na postignute bodove, ispitanike možemo podijeliti u tri grupe prema pridržavanju mediteranske prehrane. Svi koji su postigli ukupan rezultat ≤ 5 ne pridržavaju se mediteranske prehrane. Rezultat 6 - 9 podrazumijeva umjereno pridržavanje mediteranskog obrasca prehrane. Svi ispitanici koji su postigli ≥ 10 bodova visoko se pridržavaju mediteranske prehrane (72). Marendić i sur. su prilagodili upitnik hrvatskom jeziku. Prvi korak prilagodbe bio je prijevod na hrvatski jezik.

Zatim, neovisni govornik engleskog jezika napravio je povratni prijevod (s hrvatskog na engleski). Prevedena verzija upitnika se usporedila s izvornom (od strane ovlaštenog prevoditelja engleskog jezika) kako bi se otklonile sve nepodudarnosti. Kako bi se testirala kulturološka prihvatljivost i jezična primjenjivost upitnika, provelo se pilot istraživanje, nakon čega je nastala finalna verzija upitnika.

Tablica 2. Hrvatska verzija MEDAS upitnika (prema Marendić, 2021) (73)

1.	Koristite li maslinovo ulje kao glavni izvor masnoća u prehrani? 1) Ne 2) Da
2.	Koliko maslinovog ulja konzumirate u određenom danu (uključujući ulje koje se koristi za prženje, za salate, jela izvan kuće, itd.)? _____ velikih žlica
3.	Koliko obroka (porcija) povrća konzumirate dnevno? (1 porcija = 200 g, prilog se smatra kao ½ porcije) _____, od kojih dnevno pojedem _____ porcija sirovog povrća ili u obliku salate
4.	Koliko voća (komada ili šalice u slučaju sitnijeg bobičastog voća, uključujući prirodne voćne sokove) pojedete dnevno? _____
5.	Koliko porcija crvenog mesa, hamburgera ili mesnih proizvoda (šunka, kobasica, itd.) pojedete dnevno? (1 porcija = 100 - 150 g) _____
6.	Koliko porcija maslaca, margarina ili vrhnja pojedete dnevno? (1 porcija = 12 g) _____
7.	Koliko slatkih ili gaziranih pića dnevno pijete? _____
8.	Koliko vina pijete tjedno? _____ čaše
9.	Koliko porcija mahunarki (grah, grašak, slanutak...) pojedete tjedno? (1 porcija = 150 g) _____
10.	Koliko porcija ribe ili školjki pojedete tjedno? (1 porcija = 100 - 150 g ribe; 4 - 5 komada ili 200 g školjaka) _____
11.	Koliko puta tjedno konzumirate slatkiše ili kolače (ne domaće), kao što su slatka peciva, kolači, keksi? _____
12.	Koliko porcija orašastih plodova (uključujući kikiriki) pojedete tjedno? (1 porcija = 30 g) _____

Tablica 2. Hrvatska verzija MEDAS upitnika (prema Marendić, 2021) (73) - nastavak

13.	Jedete li radije piletinu, puretinu ili kunića, umjesto teletine, svinjetine, hamburgera ili kobasica? 1) Ne 2) Da
14.	Koliko puta tjedno jedete povrće, tjesteninu, rižu ili druga jela pripremljena s umakom od povrća od rajčice, luka, češnjaka ili poriluka) i s maslinovim uljem? _____

Tablica 3. Kriterij za bodovanje MEDAS upitnika (prema Martínez-González, 2012) (72)

PITANJA	KRITERIJ ZA 1 BOD
Koristite li maslinovo ulje kao glavni izvor masnoća u prehrani?	DA
Koliko maslinovog ulja konzumirate u određenom danu (uključujući ulje koje se koristi za prženje, za salate, jela izvan kuće, itd.)?	≥ 4 velike žlice
Koliko obroka (porcija) povrća konzumirate dnevno? (1 porcija = 200 g, prilog se smatra kao $\frac{1}{2}$ porcije)	≥ 2 (≥ 1 porcija sirovog povrća ili u obliku salate)
Koliko voća (komada ili šalica u slučaju sitnijeg bobičastog voća, uključujući prirodne voćne sokove) pojedete dnevno?	≥ 3
Koliko porcija crvenog mesa, hamburgera ili mesnih proizvoda (šunka, kobasica, itd.) pojedete dnevno? (1 porcija = 100 - 150 g)	< 1
Koliko porcija maslaca, margarina ili vrhnja pojedete dnevno? (1 porcija = 12 g)	< 1
Koliko slatkih ili gaziranih pića dnevno pijete?	< 1
Koliko vina pijete tjedno?	≥ 7 čaša
Koliko porcija mahunarki (grah, grašak, slanutak...) pojedete tjedno? (1 porcija = 150 g)	≥ 3
Koliko porcija ribe ili školjki pojedete tjedno? (1 porcija = 100 - 150 g ribe; 4 - 5 komada ili 200 g školjaka)	≥ 3
Koliko puta tjedno konzumirate slatkiše ili kolače (ne domaće), kao što su slatka peciva, kolači, keksi?	< 3
Koliko porcija orašastih plodova (uključujući kikiriki) pojedete tjedno?	≥ 3

Tablica 3. Kriterij za bodovanje MEDAS upitnika (prema Martínez-González, 2012) (72) - nastavak

PITANJA	KRITERIJ ZA 1 BOD
Jedete li radije piletinu, puretinu ili kunića, umjesto teletine, svinjetine, hamburgera ili kobasica?	DA
Koliko puta tjedno jedete povrće, tjesteninu, rižu ili druga jela pripremljena s umakom od povrća od rajčice, luka, češnjaka ili poriluka) i s maslinovim uljem?	≥ 2

3.2.4. Obrada podataka

Prikupljeni podaci su se obradili statistički programima *Microsoft Office Excel* i *R*. Korišteni su osnovni elementi deskriptivne statistike, studentov t-test za određivanje statističke značajnosti i multivarijantna analiza parametara.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Rad se temelji na istraživanju koje je obuhvatilo 303 pacijenta s dijagnozom predijabetesa ili dijabetesa kako bi se ustanovila povezanost prehrane točnije mediteranskog obrasca prehrane s osnovnim biokemijskim parametrima koji se promatraju kod ove skupine bolesnika. Pacijenti su pripadali Ambulanti za kliničku prehranu Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Odjelu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničke bolnice Sveti Duh. Posjetom bolnice, pacijenti su obavili antropometrijska mjerenja te izvadili nalaz krvi. Pridržavanje mediteranske prehrane se procjenjivalo telefonski ispunjavanjem upitnika MEDAS. Prema brojnosti istaknule su se dvije glavne skupine oboljelih s dijagnozom dijabetesa tipa 2 i predijabetesa. Podaci za ispitanike sa steroidnim dijabetesom i latentnim autoimunim dijabetesom (engl. *latent autoimmune diabetes of adults, LADA*) su prikazani u tablicama, ali nisu uključeni u komentare zbog jako male brojnosti. Prikazani rezultati govore o općim obilježjima ispitanika, spolu i dobi, odnosno učestalosti navedenih bolesti prema spolu (tablica 4, tablica 6, tablica 7). Također, bit će prikazani antropometrijski podaci ispitanika (tjelesna masa, tjelesna visina i indeks tjelesne mase) (tablica 10, tablica 11). Rezultati su prikazani u tablicama kao srednje vrijednosti uz pridruženi raspon prema odgovarajućoj standardnoj devijaciji (tablica 7, tablica 9, tablica 10, tablica 11, tablica 14, tablica 17, tablica 19). Uz pomoć p-vrijednosti prikazat će se statistička značajnost povezanosti indeksa tjelesne mase i MEDAS *score*-a (tablica 13). Od biokemijskih parametara prikazane su srednje vrijednosti razine glukoze na tašte, glikiranog hemoglobina HbA1c, lipidnog profila (ukupni kolestrol, LDL kolesterol, HDL kolesterol i trigliceridi) (tablica 14) te prosječne vrijednosti cirkulirajuće razine vitamina D, vitamina B₁₂, folne kiseline, željeza, magnezija i urata (tablica 17). Utvrdit će se povezanost pridržavanja mediteranske prehrane na razinu komponenti lipidnog profila (ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, HDL kolesterola) uz pomoć p-vrijednosti, ali i povezanost primjene antilipemika (tablica 15, tablica 16). Vitamin D bit će prikazan u korelaciji s indeksom tjelesne mase (tablica 18). Na kraju, prikazana je prosječna vrijednost pridržavanja mediteranskog obrasca prehrane kao MEDAS *score* (tablica 19). Uz pomoć p-vrijednosti bit će prikazana statistička značajnost povezanosti većeg MEDAS *score*-a s nižim vrijednostima HbA1c (tablica 20). Rezultati u tablicama su prikazani kao srednje vrijednosti uz pridružene standardne devijacije ukupnog broja ispitanika i/ili među promatranim podskupinama ispitanika (tablica 7, tablica 9, tablica 10, tablica 11, tablica 14, tablica 17, tablica 19).

4.1. OPĆA OBILJEŽJA ISPITANIKA I ANTROPOMETRIJSKI PARAMETRI

4.1.1. Spol

Od ukupnog uzorka većina ispitanika je bila ženskog spola. 113 odnosno 37 % ispitanika je bilo muškog spola. 189 odnosno 63 % su činile žene (tablica 4). Jedan ispitanika je bio nepoznatog spola.

Tablica 4. Podjela ukupnog uzorka ispitanika prema spolu

SPOL	UKUPAN UZORAK ISPITANIKA, N = 303
muški spol	113 (37 %)
ženki spol	189 (63 %)
nepoznato	1 (0,003 %)

Što se tiče osnovne dijagnoze bolesti, 187 (63 %) ispitanika je imalo dijagnosticiran dijabetes tip 2. Iza dijabetesa tipa 2 najbrojniji su bili ispitanici s predijabetesom, njih ukupno 93 (32 %). Vrlo malen postotak su činili pacijenti sa steroidnim dijabetesom (0,7 %) ili dijabetes LADA-om (4,4 %) (tablica 5).

Tablica 5. Podjela i zastupljenost ispitanika s obzirom na dijagnosticiranu bolest

UKUPAN UZORAK ISPITANIKA, N = 303			
LADA	DMT2	STEROIDNI DIJABETES	PREDIJABETES
13 (4,4 %)	187 (63 %)	2 (0,7 %)	93 (32 %)

LADA-latentni autoimuni dijabetes odraslih, DMT2-dijabetes tip 2

Unutar skupine dijabetesa tip 2, od ukupno 187 ispitanika, 83 (44 %) su bili muškarci, a 104 (56 %) žene. Kod skupine s predijabetesom od ukupno 93 ispitanika 20 (22 %) su bili muškarci, a 73 (78 %) žene (tablica 6).

Spol igra bitnu ulogu u razvoju dijabetesa i pridruženih komplikacija. Muški i ženski spolni hormoni su djelomično odgovorni za razlike u regulaciji homeostaze glukoze, lučenju i djelovanju inzulina te daljnjem napredovanju bolesti. Razlike među spolovima su uvjetovane genetikom, načinom života, socio-kulturološkim navikama, prehranom, stresom i različitim utjecajima iz okoline (74). Općenito, prevalencija dijabetesa je veća kod muškaraca, ali kod dijagnoze DMT2 veći udio oboljelih čine žene (75). U slučaju predijabetesa veća prevalencija je zabilježena kod muškaraca. Kod njih se češće bilježi porast glukoze na tašte, a kod žena razina glukoze u plazmi najčešće raste postprandijalno (76). Ovakav fenomen upućuje na potencijalno podcjenjivanje prevalencije predijabetesa kod žena i veći rizik za razvoj DMT2. U dijagnostici svakako treba uzeti u obzir i vrijednosti glukoze u krvi na tašte i postprandijalno (77).

Tablica 6. Udio ispitanika prema spolu unutar dijagnosticirane skupine bolesti

DIJAGNOZA	LADA	DMT2	STEROIDNI DIJABETES	PREDIJABETES
broj ispitanika	13	187	2	93
spol				
muškarci	6 (46 %)	83 (44 %)	1 (50 %)	20 (22 %)
žene	7 (54 %)	104 (56 %)	1 (50 %)	73 (78 %)

LADA-latentni autoimuni dijabetes odraslih, DMT2-dijabetes tip 2

4.1.2. Dob

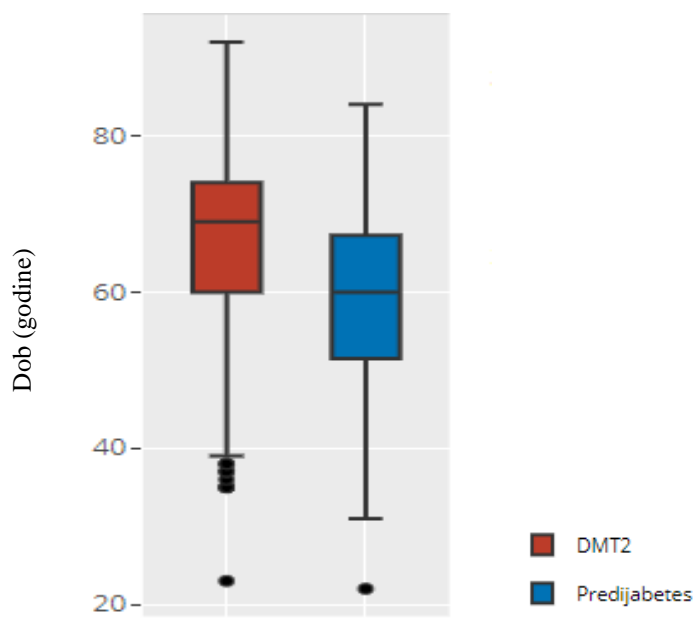
Prosječna dob ukupnog uzorka ispitanika je 66 (57; 72) godina dok prosječna vrijednost kod skupine oboljele od dijabetesa tipa 2 iznosi 69 (60; 74) godina (tablica 7). Prevalencija dijagnoze dijabetesa raste sa starijom dobi, a stopa porasta je najveća kod starijih od 65 godina (78). Prosječna dob na uzorku ispitanika koji su imali dijagnosticiran predijabetes je iznosila 60 (52; 67) godina (tablica 7). Istraživanje pod nazivom CAVAR 92 kohorta utvrdilo je da je prevalencija predijabetesa najveća među ispitanicima u starosti od 50 godina ili više (79).

Tablica 7. Prosječna dob¹ ukupnog broja ispitanika te podskupina oboljelih od dijabetesa i predijabetesa

PROSJEČNA DOB UKURNOG UZORKA ISPITANIKA, N=303				66 (57; 72)
PODSKUPINA	LADA, N=13	DMT2, N=187	STEROIDNI DIJABETES, N=2	PREDIJABETES, N=93
prosječna dob	69 (66; 74)	69 (60; 74)	66 (65; 66)	60 (52; 67)

¹Dob je izražena kao srednja vrijednost (-1 SD; +1 SD)

LADA-latentni autoimuni dijabetes odraslih, DMT2-dijabetes tip 2



Slika 1. Grafički prikaz dobi ispitanika kod skupine DMT2 i predijabetesa
DMT2-dijabetes tip 2

Uzorak je obuhvaćao ispitanike od 22 do 92 godine. Najmlađi ispitanik s dijagnozom dijabetesa tipa 2 je imao 23 godine (Ž), a najstariji 92 godine (Ž). Najmlađi ispitanik s predijabetesom je imao 22 godine (Ž), a najstariji 84 godine (Ž) (slika 1). Što se tiče dobnih razlika među spolovima, kod muškaraca dijabetes se češće razvije prije puberteta, a kod žena, nakon menopauze i u starijoj dobi (9). Dobiveni rezultati upućuju na već poznatu činjenicu da je prevalencija dijabetesa najveća kod osoba starije životne dobi (80), ali i pokazuje da se dijabetes i stanje predijabetesa javlja sve češće kod mlađih odraslih starijih od 20 godina (81). Razlog tome je promjena načina života i prehrambenih navika koje prate moderno doba.

4.1.3. Trajanje bolesti

Prema trajanju bolesti ispitanici su se podijelili u tri skupine. Prvoj skupini pripadaju ispitanici kojima je dijagnosticiran dijabetes u trajanju od 1 do 7 godina. Drugoj skupini pripadaju oni koji žive s dijagnozom dijabetesa duže od 7 godina, odnosno od 7 do 15 godina. Unutar zadnje skupine se nalaze svi ispitanici kojima je dijagnosticirana bolest prisutna duže od 15 godina. Prosječna vrijednost trajanja bolesti je iznosila 5 (1; 12) godina. Najveći postotak ispitanika živi s dijagnozom bolesti u trajanju od 1 do 7 godina. Kod skupine DMT2 velik postotak pripada i drugoj skupini čija bolest traje duže od 7 godina (tablica 8). Ispitanici su već imali pridružene komorbiditete kao što su arterijska hipertenzija, pretilost, dislipidemija te izražene dijabetičke komplikacije: kardiovaskularne bolesti, bubrežne bolesti, retinopatiju i polineuropatiju.

Tablica 8. Prosječna vrijednost trajanja bolesti² te prikaz skupina oboljelih s obzirom na vrijeme trajanja bolesti uz izražene postotke

UKUPNI UZORAK ISPITANIKA, N =303				
trajanje bolesti	5 (1; 12)			
PODSKUPINA	LADA, N=13	DMT2, N=187	STEROIDNI DIJABETES, N=2	PREDIJABETES, N=93
trajanje bolesti: 1-7 godina	1 (7,7 %)	89 (48 %)	2 (100 %)	90 (97 %)
trajanje bolesti: 7-15 godina	3 (23 %)	64 (34 %)	0 (0 %)	2 (2,2 %)
trajanje bolesti: >15 godina	9 (69 %)	34 (18 %)	0 (0 %)	1 (1,1 %)

²Vrijednost je izražena kao srednja vrijednost (-1 SD; +1 SD)

LADA-latentni autoimuni dijabetes odraslih, DMT2-dijabetes tip 2

4.1.4. Vrijednosti krvnog tlaka

Prosječna vrijednost sistoličkog krvnog tlaka na ukupnom uzorku ispitanika je iznosila 138 (127; 148) mmHg, a dijastoličkog 80 (73; 87) mmHg. Prosječna vrijednost sistoličkog krvnog tlaka kod skupine s dijabetesom tip 2 je iznosila 138 (128; 149) mmHg, a dijastoličkog 80 (72; 87) mmHg. Prosječna vrijednost za sistolički tlak kod skupine s predijabetesom je bila 135

(122; 145) mmHg, a dijastoličkog 82 (76; 88) mmHg (tablica 9).

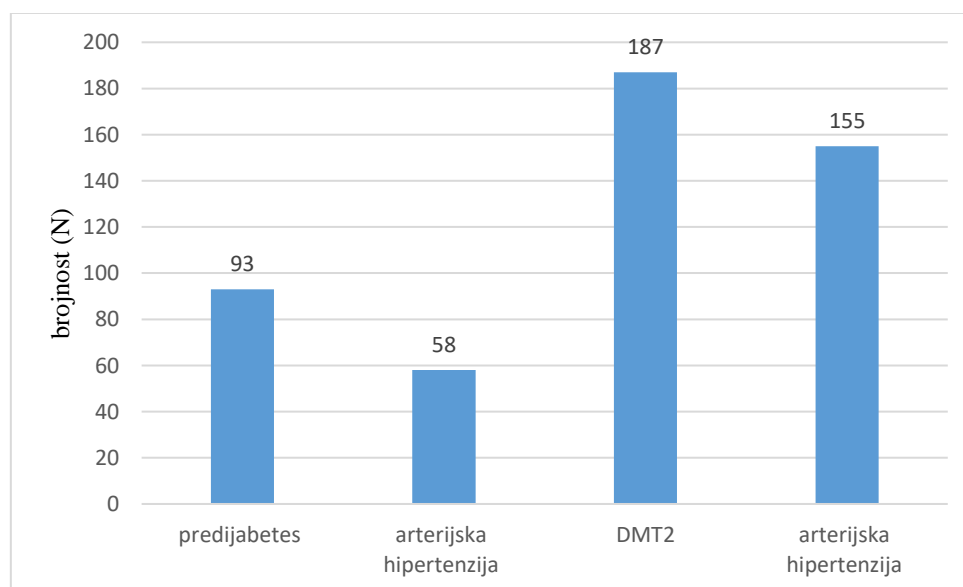
Hipertenzija kao pridruženi komorbiditet kod ove skupine bolesnika dodatno povećava rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti. Koegzistencija ovih bolesti nije slučajna jer su oba stanja patofiziološki povezana s pretilošću i inzulinskom rezistencijom (82).

Tablica 9. Prikaz prosječnih vrijednost krvnog tlaka³ ukupnog uzorak te podskupina oboljelih

UKUPNI UZORAK ISPITANIKA, N =303				
sistolički tlak (mmHg)	138 (127; 148)	dijastolički tlak (mmHg)	80 (73; 87)	
PODSKUPINA	LADA, N=13	DMT2, N=187	STEROIDNI DIJABETES, N=2	PREDIJABETES, N=93
sistolički tlak (mmHg)	144 (139; 155)	138 (128; 149)	126 (122; 131)	135 (122; 145)
dijastolički tlak (mmHg)	77 (73; 80)	80 (72; 87)	70 (69; 72)	82 (76; 88)

³Vrijednosti krvnog tlaka su izražene kao srednje vrijednosti (-1SD; +1 SD)

LADA-latentni autoimuni dijabetes odraslih, DMT2-dijabetes tip 2



Slika 2. Prikaz brojnosti arterijske hipertenzije kod skupine DMT2 i predijabetesa

DMT2-dijabetes tip 2

58 (62 %) pacijenata s dijagnozom predijabetesa ima i pridruženu arterijsku hipertenziju. U skupini koja ima dijagnosticiran DMT2 prevalencija je znatno veća i iznosi 83 % (slika 2).

4.1.5. Tjelesna masa i tjelesna visina

Prosječna masa ukupnog uzorka ispitanika je iznosila 85 (72; 97) kg, a prosječna visina 166 (160; 175) cm (tablica 10). Najveća izmjerena vrijednost tjelesne mase je iznosila 158 kg, a najniža 47 kg. Prosječne tjelesne mase dviju glavnih podskupina (DMT2, predijabetes) su bile sličnih vrijednosti: prosječna tjelesna masa skupine DMT2 je iznosila 85 (73; 98) kilograma, a prosječna tjelesna masa skupine s predijabetesom je iznosila 87 (71; 99) kilograma (tablica 8). Najveća izmjerena vrijednost kod DMT2 je iznosila 158 kg (Ž), a najmanja 47 kg (Ž). Kod skupine predijabetesa zabilježene su slične vrijednosti: najveća tjelesna masa je iznosila 156 kg (Ž), a najmanja 47 kg (Ž).

Tablica 10. Prikaz prosječne tjelesne mase i tjelesne visine⁴ unutar podskupina oboljelih

PODSKUPINA	LADA, N=13	DMT2, N=187	STEROIDNI DIJABETES, N=2	PREDIJABETES, N=93
prosječna TM (kg)	72 (71; 82)	85 (73; 98)	86 (84; 87)	87 (71; 99)
prosječna TV (cm)	169 (163; 172)	166 (159; 175)	169 (164; 174)	166 (161; 173)

⁴Vrijednosti tjelesne mase i tjelesne visine su izražene kao srednje vrijednosti (-1 SD; +1 SD)

LADA-latentni autoimuni dijabetes odraslih, DMT2-dijabetes tip 2, TM-tjelesna masa, TV-tjelesna visina

4.1.6. Indeks tjelesne mase

Prosječna vrijednost indeksa tjelesne mase, na ukupnom uzorku ispitanika, je iznosila 30,2 (27,0; 34,5) kg/m². Raspon indeksa tjelesne mase kod DMT2 se kretao od 17,70 kg/m² do 49,80 kg/m² dok je prosječna vrijednost indeksa tjelesne iznosila 30,4 (27,1; 34,6) kg/m² (tablica 11). Kod predijabetesa raspon je uključivao vrijednosti od 17,50 kg/m² do 55,30 kg/m², a prosječna vrijednost je iznosila 29,9 (27,1; 34,4) kg/m² (tablica 11).

Tablica 11. Prosječna vrijednost indeksa tjelesne mase⁵ unutar podskupina oboljelih

PODSKUPINA	LADA, N=13	DMT2, N=187	STEROIDNI DIJABETES, N=2	PREDIJABETE -S, N=93
prosječna vrijednost ITM (kg/m ²)	26,7 (22,5; 30,1)	30,4 (27,1; 34,6)	30,1 (29,0; 31,3)	29,9 (27,1; 34,4)

⁵Vrijednosti indeksa tjelesne mase su izražene kao srednje vrijednosti (-1 SD; +1 SD)

LADA-latentni autoimuni dijabetes odraslih, DMT2-dijabetes tip 2, ITM-indeks tjelesne mase

Na ukupnom uzorku, 26 % ispitanika je imalo indeks tjelesne mase <25 kg/m² odnosno normalnu tjelesnu masu. 29 % ispitanika je imalo prekomjernu tjelesnu masu (ITM između 25 i 30 kg/m²), a 44 % ispitanika je bilo pretilo (ITM >30 kg/m²).

Tablica 12. Prevalencija stupnja uhranjenosti unutar podskupina oboljelih

PODSKUPINA	LADA, N=13	DMT2, N=187	STEROIDNI DIJABETES, N=2	PREDIJABETES, N=93
ITM <25 kg/m ²	5 (38 %)	49 (26 %)	0 (0 %)	19 (20 %)
ITM 25 - 30 kg/m ²	4 (31 %)	53 (28 %)	1 (50 %)	31 (33 %)
ITM >30 kg/m ²	4 (31 %)	85 (45 %)	1 (50 %)	43 (46 %)

LADA-latentni autoimuni dijabetes odraslih, DMT2-dijabetes tip 2, ITM-indeks tjelesne mase

Prema podacima iz tablice možemo vidjeti da je većina ispitanika iz podskupine DMT2 bila pretila (45 %). Isto tako najveći udio ispitanika kod podskupine predijabetesa su činili pretili (46 %) i oni s prekomjernom tjelesnom masom (33 %) (tablica 12).

Veći indeks tjelesne mase je negativno povezan s ukupnim MEDAS *score*-om sa statističkom značajnosti p = 0.015. (tablica 13).

Tablica 13. Rezultati univarijantne analize odnosa indeksa tjelesne mase i MEDAS *scor*-a

indeks tjelesne mase			
prediktor	OR	95 % CI	p-vrijednost
MEDAS	-0,46	-0,82 – -0,09	0,015

*statistička značajnost testirana pomoću t-testa ($p < 0,005$), OR-omjer izgleda, 95 % CI-interval pouzdanosti, MEDAS-Mediterranean Diet Adherence Score

4.2. BIOKEMIJSKI PARAMETRI

4.2.1. GUK, HbA1c i lipidni profil

Prosječna vrijednost ukupnog uzorka glukoze na tašte je iznosila 6,50 (5,77; 7,90) mmol/L, a prosječna vrijednost glikiranog hemoglobina 6,20 (5,70; 6,90) % (tablica 14).

Prosječne vrijednosti lipidnog profila su bile sljedeće:

- 1.) kolesterol – 4,20 (3,60; 5,00) mmol/L,
- 2.) LDL – 2,45 (1,90; 3,48) mmol/L,
- 3.) HDL – 1,20 (1,00; 1,50) mmol/L,
- 4.) trigliceridi – 1,40 (1,10; 1,90) mmol/L (tablica 14).

Tablica 14. Prikaz prosječnih vrijednosti GUK, HbA1c, kolesterola, LDL-a, HDL-a i triglicerida⁶ ukupnog uzorka ispitanika te podskupina oboljelih

UKUPNI UZORAK ISPITANIKA, N =303	
GUK (mmol/L)	6,50 (5,77; 7,90)
HbA1c (%)	6,20 (5,70; 6,90)
kolesterol (mmol/L)	4,20 (3,60; 5,00)
LDL (mmol/L)	2,45 (1,90; 3,48)
HDL (mmol/L)	1,20 (1,00; 1,50)
trigliceridi (mmol/L)	1,40 (1,10; 1,90)

⁶Vrijednosti GUK, HbA1c i lipidnog profila su izražene kao srednje vrijednosti (-1 SD; +1 SD)

GUK-glukoza u krvi, HbA1c-glikirani hemoglobin, LDL-lipoprotein niske gustoće, HDL-lipoprotein visoke gustoće

Tablica 14. Prikaz prosječnih vrijednosti GUK, HbA1c, kolesterola, LDL-a, HDL-a i triglicerida⁶ ukupnog uzorka ispitanika te podskupina oboljelih - *nastavak*

POD-SKUPINE	LADA, N=13	DMT2, N=187	STEROIDNI DIJABETES, N=2	PREDIJABETES, N=93
GUK (mmol/L)	8,70 (6,97; 12,07)	7,20 (6,30; 8,75)	6,60 (6,35; 6,85)	5,80 (5,40; 6,00)
HbA1c (%)	7,60 (6,90; 9,10)	6,50 (5,97; 7,30)	6,45 (6,43; 6,47)	5,70 (5,40; 5,80)
kolesterol (mmol/L)	4,20 (3,80; 4,62)	3,90 (3,20; 4,70)	3,70 (3,50; 3,90)	4,70 (4,20; 5,80)
LDL (mmol/L)	2,50 (2,17; 3,18)	2,10 (1,70; 3,00)	2,30 (2,25; 2,35)	3,20 (2,50; 4,20)
HDL (mmol/L)	1,30 (1,10; 1,63)	1,20 (1,00; 1,40)	1,05 (0,93; 1,18)	1,30 (1,10; 1,63)
trigliceridi (mmol/L)	1,15 (0,78; 1,55)	1,40 (1,10; 2,00)	1,60 (1,50; 1,70)	1,40 (1,00; 1,80)

⁶Vrijednosti GUK, HbA1c i lipidnog profila su izražene kao srednje vrijednosti (-1 SD; +1 SD)

GUK-glukoza u krvi, HbA1c-glikirani hemoglobin, LDL-lipoprotein niske gustoće, HDL-lipoprotein visoke gustoće, LADA-latentni autoimuni dijabetes odraslih, DMT2-dijabetes tip 2

U tablici 14 mogu se uočiti prosječne vrijednosti GUK, HbA1c te lipidnog profila (ukupnog kolesterola, LDL-a, HDL-a i triglicerida) kod oboljelih od DMT2 i predijabetesa. Iz navedenih rezultata može se primijetiti kako je skupina s predijabetesom imala nižu razinu glukoze na tašte i HbA1c, ali veće vrijednosti lipidnog profila (kolesterola i LDL-a).

Dislipidemija je karakteristična kod DMT2, a nastaje kao posljedica inzulinske rezistencije tako da se može očitovati i prije postavljanja dijagnoze dijabetesa odnosno u stanju predijabetesa (83). Za oboljele od dijabetesa je karakteristično da imaju povišene razine triglicerida u odnosu na zdrave pojedince. Međutim, prioritet u liječenju dijabetičke dislipidemije ostaje regulacija vrijednosti LDL-a. Terapija statinima je indicirana kod svih dijabetičara u svrhu prevencije kardiovaskularnih bolesti (84).

Primjena antilipemika na ukupnom uzorku ispitanika je pokazala pozitivnu korelaciju u smanjenju ukupnog kolesterola ($p < 0.001$) i LDL-a ($p < 0.001$), ali bez značajnog utjecaja na

razinu HDL-a ($p = 0.315$) (tablica 15). Meta-analiza pod nazivom Cholesterol Treatment Trialists usporedila je rezultate 14 različitih istraživanja o učinku terapije statinima. U svim istraživanjima primjena statina je nakon godinu dana dovela do smanjenja LDL-a (prosječna vrijednost se snizila za 1,09 mmol/L) (85).

MEDAS *score* nije bio značajnije povezan s vrijednostima kolesterola ($p = 0,280$), LDL-a ($p = 0,446$) i HDL-a ($p = 0,454$) (tablica 16).

Budući da mediteranska prehrana obiluje hranom biljnog podrijetla koja sadrži nizak udio zasićenih masnih kiselina te je obilježava povećan unos maslinovog ulja (bogatog jednostruko nezasićenom oleinskom masnom kiselinom) pretpostavka bi bila da će povoljno utjecati na lipidni profil (86). Međutim, rezultati istraživanja uglavnom nisu potvrdili navedenu pretpostavku. Metens i sur. (2014) su u presječnom istraživanju ispitivali povezanost mediteranskog prehranbenog *score*-a (engl. *Mediterranean Diet Score, MDS*) i lipidnog profila. Nisu dobili pozitivnu korelaciju između MDS-a i LDL-a te omjera triglicerida i HDL-a. Pozitivna korelacija se iskazala na HDL kolesterolu (86). Nadalje, Millar i sur. (2021) su uspoređivali utjecaj više prehranbenih obrazaca između kojih se nalazila i mediteranska prehrana. Mediteranska prehrana nije bila statistički značajno povezana s nižim vrijednostima lipidnog profila, ali je DASH (engl. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) dijeta pokazala pozitivnu korelaciju s nižim vrijednostima ukupnog kolesterola, triglicerida i LDL kolesterola (87). Neka istraživanja pokazuju bolju regulaciju LDL kolesterola kod primjene mediteranske prehrane, ali samo kod muškaraca, a ne i kod žena (88, 89). Ispitivanje na uzorku američkih vatrogasaca je pokazalo pozitivne korelacije između veće vrijednosti modificiranog mediteranskog prehranbenog *score*-a (engl. *modified Mediterranean Diet Score, mMDS*) i nižeg omjera ukupnog kolesterola i HDL kolesterola te većeg HDL kolesterola (90). Mediteranska prehrana iskazuje kardioprotektivni učinak, ali zasada mehanizam djelovanja ostaje nerazjašnjen (86). Potencijalno, protektivni učinak se ostvaruje visokim unosom antioksidansa koji smanjuje oksidacijski stres, upalne procese u organizmu te poboljšava funkciju endotela (91, 92). Bitni čimbenici su i način života te genetički faktori (93).

Tablica 15. Rezultati univarijantne analize povezanosti primjene antilipemika na razinu ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i HDL kolesterola

Kolesterol			
prediktor	OR	95 % CI	p-vrijednost
primjena antilipemika	-0,78	-1,09 – -0,47	<0,001
LDL			
prediktor	OR	95 % CI	p-vrijednost
primjena antilipemika	-0,90	-1,21 – -0,58	<0,001
HDL			
prediktor	OR	95 % CI	p-vrijednost
primjena antilipemika	-0,05	-0,15 – 0,05	0,315

*statistička značajnost testirana pomoću t-testa ($p < 0,005$), OR-omjer izgleda, 95 % CI-interval pouzdanosti, LDL-lipoprotein niske gustoće, HDL-lipoprotein visoke gustoće

Tablica 16. Rezultati univarijantne analize povezanosti MEDAS *score*-a s razinom ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i HDL kolesterola

Kolesterol			
prediktor	OR	95% CI	p-vrijednost
MEDAS	-0,04	-0,11 – 0,03	0,280
LDL			
prediktor	OR	95% CI	p-vrijednost
MEDAS	-0,03	-0,10 – 0,04	0,446
HDL			
prediktor	OR	95% CI	p-vrijednost
MEDAS	0,01	-0,01 – 0,03	0,454

*statistička značajnost testirana pomoću t-testa ($p < 0,005$), OR-omjer izgleda, 95 % CI-interval pouzdanosti, MEDAS-Mediterranean Diet Adherence Score, LDL-lipoprotein niske gustoće, HDL-lipoprotein visoke gustoće

4.2.2. Status vitamina i mineralnih tvari

U tablici ispod (tablica 17) mogu se uočiti prosječne vrijednosti vitamina D, folne kiseline, vitamina B₁₂, magnezija, željeza i urata na ukupnom uzorku ispitanika, ali i u pojedinačnim skupinama oboljelih. Također, nije uočena povezanost između statusa pojedinih vitamina i mineralnih tvari s MEDAS *score*-om. Na ukupnom uzorku ispitanika može se primijetiti niža

prosječna vrijednost za vitamin D i ona iznosi 70 (47; 97) nmol/L. Kada se promatraju pojedinačne skupine niža prosječna vrijednost vitamina D može se zapaziti kod DMT2 u iznosu od 68 (44; 102) nmol/L.

U recentnim istraživanjima uočena je povezanost između niske razine vitamina D te razvoja i progresije dijabetesa tipa 2 (39). Vrijednosti manje od 75 nmol/L ukazuju na manjak vitamina D (95). Zupo i sur. (2020) istraživali su povezanost cirkulirajuće razine vitamina D s obrascem mediteranske prehrane na talijanskoj populaciji. Negativna povezanost uočena je između cirkulirajuće razine vitamina D usporedno s indeksom tjelesne mase, opsegom struka, inzulina i triglicerida. Pozitivna korelacija iskazala se s PREDIMED (engl. *Prevention with Mediterranean Diet*) score-om tj. većim pridržavanjem mediteranske prehrane. Cirkulirajuće razine vitamina D su bile više što ukazuje na pozitivan učinak mediteranske prehrane na razvoj osteoporoze (95). Naši rezultati su također pokazali negativnu povezanost indeksa tjelesne mase i razine vitamina D (tablica 18). Prema rezultatima iz tablice može se vidjeti da je veći indeks tjelesne mase izraženije povezan s nižim koncentracijama vitamina D.

Tablica 17. Pregled prosječnih vrijednosti vitamina i mineralnih tvari⁷ ukupnog uzorka ispitanika te podskupina oboljelih

UKUPNI UZORAK ISPITANIKA, N =303				
vitamin D (nmol/L)		70 (47; 97)		
folna kiselina (mmol/L)		21 (17; 27)		
vitamin B ₁₂ (mmol/L)		297 (238; 362)		
magnezij (mmol/L)		0,79 (0,74; 0,84)		
željezo (mmol/L)		14,1 (10,3; 17,3)		
urati (mmol/L)		322 (269; 381)		
POD-SKUPINE	LADA, N=13	DMT2, N=187	STEROIDNI DIJABETES, N=2	PREDIJABETES, N=93
vitamin D (nmol/L)	78 (45; 92)	68 (44; 102)	76 (57; 95)	79 (51; 95)
folna kiselina (mmol/L)	20 (14; 25)	21 (17; 25)	17 (17; 17)	21 (17; 29)

⁷Vrijednosti vitamina i mineralnih tvari su izražene kao srednje vrijednosti (-1 SD; +1 SD)

LADA-latentni dijabetes odraslih, DMT2-dijabetes tip 2

Tablica 17. Pregled prosječnih vrijednosti vitamina i mineralnih tvari⁷ ukupnog uzorka ispitanika te podskupina oboljelih - *nastavak*

POD-SKUPINE	LADA, N=13	DMT2, N=187	STEROIDNI DIJABETES, N=2	PREDIJABETES, N=93
vitamin B ₁₂ (mmol/L)	283 (272; 338)	295 (226; 339)	243 (240; 246)	313 (240; 379)
magnezij (mmol/L)	0,80 (0,75; 0,81)	0,78 (0,73; 0,82)	0,71 (0,71; 0,72)	0,81 (0,78; 0,86)
željezo (mmol/L)	10,1 (5,8; 17,9)	14,0 (10,5; 16,2)	4,4 (4,4; 4,4)	14,9 (11,7; 19,6)
urati (mmol/L)	249 (194; 294)	337 (279; 405)	334 (334; 334)	312 (270; 358)

⁷Vrijednosti vitamina i mineralnih tvari su izražene kao srednje vrijednosti (-1 SD; +1 SD)

LADA-latentni dijabetes odraslih, DMT2-dijabetes tip 2

Tablica 18. Rezultati univarijantne analize povezanosti razine vitamina D s indeksom tjelesne mase

vitamin D			
prediktor	OR	95 % CI	p-vrijednost
ITM (ne primjenjuju suplementaciju)	-1,48	-2,34 – -0,63	0,001
ITM (primjena suplementacije)	-0,96	-1,79 – -0,12	0,025

*statistička značajnost testirana pomoću t-testa ($p < 0,005$), OR-omjer izgleda, 95 % CI-interval pouzdanosti, ITM-indeks tjelesne mase

4.3. MEDAS

Prosječna vrijednost *score*-a mediteranske prehrane ukupnog uzorka ispitanika je iznosila 5,00 (4,00; 6,00). Prosječna vrijednost *score*-a za skupinu DMT2 je bila ista odnosno 5,00 (4,00; 6,00) (tablica 19). Najveći broj bodova (11) je postigao muškarac s dijagnozom DMT2. Kod iste skupine bolesnika zabilježen je i najniži rezultat u iznosu od 0 bodova (M). Skupina s predijabetesom se pridržavala mediteranske prehrane s prosječnom vrijednosti za MEDAS u iznosu od 6,00 (4,00; 7,00) bodova (tablica 19). Najviši broj bodova u ovoj skupini je bio 10 (Ž), a najniži 1 (Ž).

Tablica 19. Prosječna vrijednost MEDAS *score*-a⁸ ukupnog uzorka ispitanika te podskupina oboljelih

UKUPNI UZORAK ISPITANIKA, N =303				
MEDAS		5,00 (4,00; 6,00)		
POD-SKUPINE	LADA, N=13	DMT2, N=187	STEROIDNI DIJABETES, N=2	PREDIJABETES, N=93
MEDAS	5,00 (4,00; 6,00)	5,00 (4,00; 6,00)	2,50 (1,75; 3,25)	6,00 (4,00; 7,00)

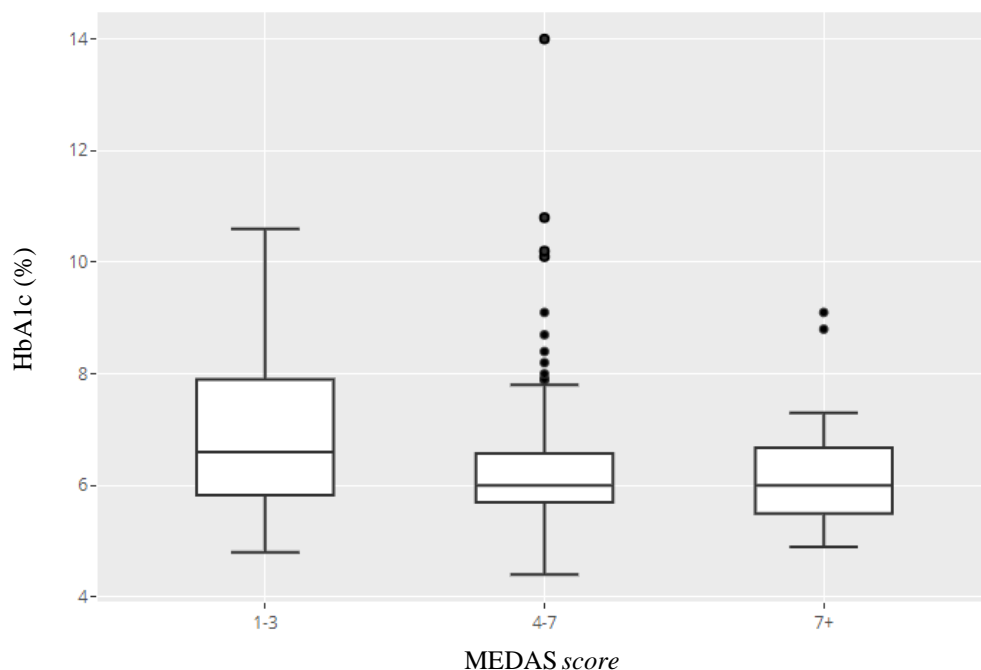
⁸Vrijednosti MEDAS *score*-a su izražene kao srednje vrijednosti (-1 SD; +1 SD)

MEDAS-*Mediterranean Diet Adherence Score*, LADA-latentni autoimuni dijabetes odraslih, DMT2-dijabetes tip

2

4.3.1. Korelacija MEDAS i HbA1c

U daljnjoj analizi MEDAS rezultati su podijeljeni u tri skupine s obzirom da je jako mali broj ispitanika postigao rezultate u vrijednosti od 1, 2, 9, 10 i 11 bodova. Prvoj skupini pripadaju ispitanici koji su postigli rezultat u iznosu od 1 do 3 boda. Druga skupina je postigla od 4 - 6 bodova, a treća 7 ili više. Na slici ispod (slika 3) prikazane su vrijednosti HbA1c koje su zabilježene kod skupina pacijenata s obzirom na postignuti MEDAS rezultat.



Slika 3. Povezanost između MEDAS score-a i HbA1c

MEDAS-Mediterranean Diet Adherence Score, HbA1c-glikirani hemoglobin

Skupine s višim MEDAS rezultatom (4-6, ≥ 7) su pokazale niži omjer izgleda za HbA1c vrijednosti ≥ 6 % kod oboljelih od DMT2 i predijabetesa uz statističku značajnost od $p = 0,015$. Niži omjer izgleda za HbA1c ≥ 7 % je bio iskazan kod bolesnika s DMT2 koji su imali veći MEDAS rezultat. Navedeni rezultati su prikazani u tablici ispod (tablica 20).

Tablica 20. Rezultati univarijantne analize povezanosti većeg MEDAS score-a s HbA1c vrijednosti

ishodi	HbA1c ≥ 6 % (DMT2 + predijabetes)			HbA1c ≥ 7 % (DMT2)		
	OR	95 % CI	p-vrijednost	OR	95 % CI	p-vrijednost
MEDAS 4-6	0,40	0,19-0,82	0,015	0,46	0,20-1,01	0,053
MEDAS ≥ 7	0,42	0,15-1,13	0,089	0,25	0,05-0,96	0,058

*statistička značajnost testirana pomoću t-testa ($p < 0,005$), OR-omjer izgleda, 95 % CI-interval pouzdanosti, HbA1c-glikirani hemoglobin, DMT2-dijabetes tip 2, MEDAS-Mediterranean Diet Adherence Score

Gardner i sur. (2022) su istraživali utjecaj mediteranskog obrasca prehrane i ketogene dijeta na razinu HbA1c kod ispitanika s dijagnozom predijabetesa i dijabetesa tipa 2. Nakon 12 tjedana pridržavanja zadanog prehranbenog obrasca kod obje skupine ispitanika zabilježen je značajno sniženje glikiranog hemoglobina (96). Nadalje, Vitale i sur. (2018) u svom istraživanju su proučavali učinak mediteranskog obrasca prehrane i njezinih komponenti na razinu glukoze kod dijagnoze DMT2. Pridržavanje mediteranskog obrasca prehrane su procijenili putem prilagođenog rMED (engl. *realtive Mediterranean Diet Score*) upitnika (varijacija izvornog MDS upitnika) koji se temelji na 9 skupina namirnica: voće, povrće, mahunarke, žitarice, riba, maslinovo ulje, meso i mesne prerađevine, mliječni proizvodi i alkohol. Veći rMED *score* je bio statistički značajno povezan s nižom vrijednosti HbA1c (28).

Postoje broja istraživanja koja potvrđuju pozitivan učinak mediteranske prehrane na razinu glukoze u plazmi, ali malo ih je na temu povezanosti učinka mediteranske prehrane i kontrole glikemije kod stanja predijabetesa. Jedno od provedenih istraživanja je uključivalo ispitivanje kontrole glikemije, ali kod djece s predijabetesom. Nakon provedene edukacije o mediteranskoj prehrani i primjeni novih navika procijenilo se pridržavanje ovakve prehrane uz pomoć upitnika koji je prilagođen djeci (engl. *Mediterranean Diet Quality Index for children and adolescents, KIDMED*) te se mjerila razina HbA1c. Veći *score* je bio povezan s boljom regulacijom glikemije odnosno nižim HbA1c (nakon provedene prehranbene intervencije) i time nižim rizikom od razvoja dijabetesa (97).

4.4. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

Na rezultate istraživanja utjecala je tada aktualna pandemija COVID-19 (engl. *Coronavirus disease 2019*). Od antropometrijskih parametara mjerile su se samo tjelesna visina i tjelesna masa putem kojih se izračunao stupanj uhranjenosti (ITM kg/m^2). Mjerenje opseg struka te mjerenje sastava tijela se nisu provodili. Pacijenti su se pozivali telefonski kako bi ispunili upitnik o prehrani zbog čega postoji mogućnost pogrešne procijene konzumiranih količina određenih skupina namirnica. Moguće su greške kao što je podcjenjivanje ili precjenjivanje konzumiranih količina hrane. Ako pacijenti ne važu aktivno hranu kod kuće mogu imati problem s procjenom konzumirane količine izražene u gramima. Također, nisu bili u mogućnosti vidjeti modele hrane koji bi im pomogli u procjeni količine. Vjerodostojnost odgovora nije potvrđena drugom dijetetičkom metodom kao što je dnevnik prehrane. U

istraživanju je sudjelovao neravnomjeran broj žena i muškaraca. Stoga, ne možemo biti sigurni u točnost podatka o prevalenciji bolesti prema spolu. Velik broj pacijenata nije imao potpune podatke za sve ispitivane biokemijske i antropometrije parametre.

5. ZAKLJUČCI

Provedenim istraživanjem izvedeni su sljedeći zaključci:

- 1.) Značajan udio ispitanika je imao prekomjernu tjelesnu masu (26 %) ili pretilost (44 %). Veći indeks tjelesne mase je negativno povezan s ukupnim MEDAS *score*-om uz statističku značajnost od $p=0,015$. Mediteranska prehrana može se preporučiti kao poželjan prehrambeni obrazac za smanjenje tjelesne mase kod obje skupine oboljelih.
- 2.) Veća odstupanja od normalnih vrijednosti lipidograma zabilježena su kod oboljelih od predijabetesa. Rezultati su opravdani jer je dislipidemija povezana s inzulinskom rezistencijom, a oboljeli od dijabetesa već koriste terapiju statinima koja dokazano snižava vrijednosti ukupnog kolesterola i LDL-a.
- 3.) MEDAS *score* nije statistički značajno povezan s ukupnim kolesterolom ($p=0,280$), LDL-om ($p=0,446$) i HDL-om ($p=0,454$). Kardioprotektivni učinak mediteranske prehrane ne možemo povezati s pozitivnim učinkom na regulaciju lipidnog profila.
- 4.) Veći indeks tjelesne mase pokazuje negativnu korelaciju ($p=0,001$ za ispitanike koji ne koriste nadomjesnu terapiju, $p=0,025$ za ispitanike na nadomjesnoj terapiji) s nižom razinom vitamina D, neovisno o primjeni nadomjesne terapije.
- 5.) Veći MEDAS *score* (4-6, ≥ 7) je statistički značajno povezan s nižim vrijednostima za HbA1c na ukupnom uzorku ispitanika. Skupina s DMT2 imala je niži omjer izgleda za HbA1c ≥ 7 % uz veći *score*. Mediteranska prehrana je povezana s boljom regulacijom glukoze u krvi kod DMT2 i predijabetesa.
- 6.) U svrhu smanjenja tjelesne mase i postizanja bolje regulacije glikemije kod oboljelih od dijabetesa tipa 2 i predijabetesa, mediteranska prehrana bi trebala biti preporučeni prehrambeni obrazac. Prilikom pregleda bilo bi poželjno uvesti procjenu prehrane putem upitnika MEDAS te temeljem postignutih rezultata, educirati pacijente o karakteristikama mediteranske prehrane i pratiti suradljivost.

6. LITERATURA

1. American Diabetes Association (2011) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **34**, S62-69. <https://doi.org/10.2337/dc11-S062>
2. American Diabetes Association (2009) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **32**, S62-67. <https://doi.org/10.2337/dc09-S062>
3. American Diabetes Association (2013) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **36**, S67-74. <https://doi.org/10.2337/dc13-S067>
4. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M (2012) Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* **379**, 2279-90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60283-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60283-9)
5. Papatheodorou K, Banach M, Edmonds M, Papanas N, Papazoglou D (2015) Complications of diabetes. *J Diabetes Res* **2015**, 189525. <https://doi.org/10.1155/2015/189525>
6. American Diabetes Association (2021) 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* **44**, S15-S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
7. Mayfield J. (1998) Diagnosis and classification of diabetes mellitus: new criteria. *Am Fam Physician* **58**, 1355-62. PMID: 9803200
8. Valdés-Ramos R, Guadarrama-López AL, Martínez-Carrillo BE, Benítez-Arciniega AD (2015) Vitamins and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* **15**, 54-63. <https://doi.org/10.2174/1871530314666141111103217>
9. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. (2019) From Pre-Diabetes to diabetes: Diagnosis, treatments and translational research. *Medicina* **55**, 546. <https://doi.org/10.3390/medicina55090546>
10. Laakso M. (2011) Heart in diabetes: a microvascular disease. *Diabetes Care* **34**, S145-S149. <https://doi.org/10.2337%2Fdc11-s209>
11. Sun Y, Tao Q, Wu X, Zhang L, Liu Q, Wang L (2021) The utility of exosomes in diagnosis and therapy of diabetes mellitus and associated complications. *Front Endocrinol (Lausanne)* **12**, 756581. <https://doi.org/10.3389%2Ffendo.2021.756581>
12. Makaryus AN, McFarlane SI (2006) Diabetes insipidus: diagnosis and treatment of a complex disease. *Cleve Clin J Med* **73**, 65-71. <https://doi.org/10.3949/ccjm.73.1.65>

13. AlShoomi AM, Alkanhal KI, Alsaheel AY (2021) Adipsic diabetes insipidus in children: a case report and practical guide. *Am J Case Rep* **22**, e934193. <https://doi.org/10.12659/ajcr.934193>
14. Narayan KM, Zhang P, Williams D, Engelgau M, Imperatore G, Kanaya A, i sur. (2006) How should developing countries manage diabetes? *Can Med Assoc J* **175**, 733. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060367>
15. Wadhwa S (2020) Understanding food as medicine through a system lens. *Explore-NY* **16**, 411-412. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2020.08.009>
16. Liang Y, Wang M, Wang C, Liu Y, Naruse K, Takahashi K (2021) The Mechanisms of the development of atherosclerosis in prediabetes. *Int J Mol Sci* **22**, 4108. <https://doi.org/10.3390%2Fijms22084108>
17. Hsu JC, Yang YY, Chuang SL, Lin LY, Chen TH (2023) Prediabetes as a risk factor for new-onset atrial fibrillation: the propensity-score matching cohort analyzed using the Cox regression model coupled with the random survival forest. *Cardiovasc Diabetol* **22**, 35. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01767-x>
18. Mainous AG, Tanner RJ, Baker R (2016) Prediabetes diagnosis and treatment in primary care. *J Am Board Fam Med* **29**, 283-285. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2016.02.150252>
19. Glechner A, Keuchel L, Affengruber L, Titscher V, Sommer I, Matyas N, i sur. (2018) Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* **12**, 393-408. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.07.003>
20. Lam K, Lee SJ (2021) Prediabetes-A Risk Factor Twice Removed. *JAMA Intern Med* **181**, 520-521. <https://doi.org/10.1001%2Fjamainternmed.2020.8773>
21. Ehrhardt N, Al Zaghal E (2019) Behavior modification in prediabetes and diabetes: Potential use of real-time continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol* **13**, 271-275. <https://doi.org/10.1177%2F1932296818790994>
22. Zhang Y, Xue Y, Zhang D, Liu Y, Xu Z, Gao J, i sur. (2021) Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in prediabetes: a Meta-Analysis. *Nutrients* **13**, 4464. <https://doi.org/10.3390%2Fnu13124464>

23. Toi LP, Antothaisintawee T, Chaikledkaew U, Briones RJ, Reutrakul S, Thakkinstian A (2020) Preventive role of diet interventions and dietary factors in type 2 diabetes mellitus: an umbrella review. *Nutrients* **12**, 2722. <https://doi.org/10.3390/nu12092722>
24. Bellastella G, Scappaticcio L, Caiazzo F, Tomasuolo M, Carotenuto R, Caputo M, i sur. (2022) Mediterranean diet and thyroid: an interesting alliance. *Nutrients* **14**, 4130. <https://doi.org/10.3390/nu14194130>
25. Crosby L, Rembert E, Levin S, Green A, Ali Z, Jardine M, I sur. (2022) Changes in food and nutrient intake and diet quality on a low-fat vegan diet are associated with changes in body weight, body composition, and insulin sensitivity in overweight adults: a randomized clinical trial. *J Acad Nutr Diet* **122**, 1922-1939.e0. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2022.04.008>
26. Yoshida Y, Simoes EJ (2018) Sugar-sweetened beverage, obesity, and type 2 diabetes in children and adolescents: Policies, taxation, and programs. *Curr Diab Rep* **18**, 31. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1004-6>
27. Lăcătușu CM, Grigorescu ED, Floria M, Onofriescu A, Mihai BM (2019) The mediterranean diet: From an environment-driven food culture to an emerging medical prescription. *Int J Environ Res Public Health* **16**, 942. <https://doi.org/10.3390/ijerph16060942>
28. Vitale M, Masulli M, Calabrese I, Rivellese AA, Bonora E, Signorini S, i sur. (2018) Impact of a mediterranean dietary pattern and its components on cardiovascular risk factors, glucose control, and body weight in people with type 2 diabetes: a real-life study. *Nutrients* **10**, 1067. <https://doi.org/10.3390/nu10081067>
29. Singh RB, Fedacko J, Fatima G, Magomedova A, Watanabe S, Elkilany G (2022) Why and how the indo-mediterranean diet may be superior to other diets: the role of antioxidants in the diet. *Nutrients* **14**, 898. <https://doi.org/10.3390/nu14040898>
30. Assaf-Balut C, García de la Torre N, Durán A, Fuentes M, Bordiú E, Del Valle L, i sur. (2017) A mediterranean diet with additional extra virgin olive oil and pistachios reduces the incidence of gestational diabetes mellitus (GDM): a randomized controlled trial: the St. Carlos GDM prevention study. *PLOS One* **12**, e0185873. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185873>

31. Sánchez-Quintero MJ, Delgado J, Medina-Vera D, Becerra-Muñoz VM, Queipo-Ortuño MI, Estévez M, i sur. (2022) Beneficial effects of essential oils from the mediterranean diet on gut microbiota and their metabolites in ischemic heart disease and type-2 diabetes mellitus. *Nutrients* **14**, 4560. <https://doi.org/10.3390/nu14214650>
32. Guasch-Ferré M, Merino J, Sun Q, Fitó M, Salas-Salvadó J (2017) Dietary polyphenols, mediterranean diet, prediabetes, and type 2 diabetes: a narrative review of the evidence. *Oxid Med Cell Longev* **2017**, 6723931. <https://doi.org/10.1155/2017/6723931>
33. Manzetti S, Zhang J, van der Spoel D (2014) Thiamin function, metabolism, uptake, and transport. *Biochemistry* **53**, 821-835. <https://doi.org/10.1021/bi401618y>
34. Pratama S, Lauren BC, Wisnu W. (2022) The efficacy of vitamin B₁₂ supplementation for treating vitamin B₁₂ deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr* **16**, 102634. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102634>
35. Crider KS, Yang TP, Berry RJ, Bailey LB (2012) Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Adv Nutr* **3**, 21-38. <https://doi.org/10.3945/an.111.000992>
36. Hellmann H, Mooney S (2010) Vitamin B₆: a molecule for human health? *Molecules* **15**, 442-459. <https://doi.org/10.3390/molecules15010442>
37. Smolek MK, Notaroberto NF, Jaramillo AG, Pradillo LR (2013) Intervention with vitamins in patients with nonproliferative diabetic retinopathy: a pilot study. *Clin Ophthalmol* **7**, 1451-1458. <https://doi.org/10.2147/oph.s46718>
38. Vujosevic S, Borozan S, Radojevic N, Aligrudic S, Bozovic D (2014) Relationship between 25-hydroxyvitamin D and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in postmenopausal women with osteoporosis. *Med Princ Pract* **23**, 229-33. <https://doi.org/10.1159/000360540>
39. Mitri J, Pittas AG (2014) Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* **43**, 205-32. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.010>
40. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG (2011) Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* **65**, 1005-1015. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.118>
41. Oh J, Weng S, Felton SK, Bhandare S, Riek A, Butler B, i sur. (2009) 1,25(OH)₂ vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake

- in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* **120**, 687-698. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.856070>
42. Yu J, Sharma P, Girgis CM, Gunton JE (2022) Vitamin D and beta cells in type 1 diabetes: a systematic review. *Int J Mol Sci* **23**, 14434. <https://doi.org/10.3390/ijms232214434>
43. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, i sur. (2009) Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* **32**, 193-203. <https://doi.org/10.2337/dc08-9025>
44. Dubey P, Thakur V, Chattopadhyay M. (2020) Role of minerals and trace elements in diabetes and insulin resistance. *Nutrients* **12**, 1864. <https://doi.org/10.3390/nu12061864>
45. Subekti I, Pramono LA, Dewiasty E, Harbuwono DS (2017) Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients. *Acta Med Indones* **49**, 314-23. PMID: 29348381
46. Coban FK, Ince S, Kucukkurt I, Demirel HH, Hazman O (2015) Boron attenuates malathion-induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rats. *Drug Chem Toxicol* **38**, 391-399. <https://doi.org/10.3109/01480545.2014.974109>
47. Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W (2002) Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes* **51**, 2348-2354. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.8.2348>
48. Barbagallo M, Dominguez LJ (2007) Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch Biochem Biophys* **458**, 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2006.05.007>
49. Huang YC, Combs GF, Wu TL, Zeng H, Cheng WH (2022) Selenium status and type 2 diabetes risk. *Arch Biochem Biophys* **730**, 109400. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2022.109400>
50. Pan B, Ge L, Xun YQ, Chen YJ, Gao CY, Han X, i sur. (2018) Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act* **15**, 72. <https://doi.org/10.1186/s12966-018-0703-3>
51. Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, Vaishali K, Ravishankar N, Hazari A, i sur. (2019) Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: a systematic review

- and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med* **62**, 98-103. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.11.001>
52. Reddy R, Wittenberg A, Castle JR, El Youssef J, Winters-Stone K, Gillingham M, i sur. (2019) Effect of aerobic and resistance exercise on glycemic control in adults with type 1 diabetes. *Can J Diabetes* **43**, 406-414.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2018.08.193>
53. Qiu S, Cai X, Yin H, Sun Z, Zügel M, Steinacker JM, i sur. (2018) Exercise training and endothelial function in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* **17**, 64. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0711-2>
54. Stolar MW (2010) Defining and achieving treatment success in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* **85**, S50-59. <https://doi.org/10.4065%2Fmcp.2010.0471>
55. Majety P, Lozada Orquera FA, Edem D, Hamdy O (2023) Pharmacological approaches to the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol* **14**, 1118848. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1118848>
56. Florence JA, Yeager BF (1999) Treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician* **59**, 2835-2844, 2849-2850. PMID: 10348076
57. Zhang X, Zhao Y, Chen S, Shao H (2021) Anti-diabetic drugs and sarcopenia: emerging links, mechanistic insights, and clinical implications. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **12**, 1368-1379. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12838>
58. Lewis GF, Brubaker PL (2021) The discovery of insulin revisited: lessons for the modern era. *J Clin Invest* **131**, e142239. <https://doi.org/10.1172/jci142239>
59. Nathan DM, Roussel A, Godine JE (1988) Glyburide or insulin for metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* **108**, 334-340. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-108-3-334>
60. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, El-Kebbi IM (2001) Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* **161**, 1653-1659. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.13.1653>
61. Jarosinski MA, Chen YS, Varas N, Dhayalan B, Chatterjee D, Weiss MA (2022) New horizons: Next-generation insulin analogues: Structural principles and clinical goals. *J Clin Endocrinol Metab* **107**, 909-928. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab849>
62. Brittain HK, Scott R, Thomas E (2017) The rise of the genome and personalised medicine. *Clin Med* **17**, 545-551. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-6-545>

63. Aghaei Meybodi HR, Hasanzad M, Larijani B (2017) Path to personalized medicine for type 2 diabetes mellitus: Reality and hope. *Acta Med Iran* **55**, 166-174. PMID: 28282717
64. Wouters EFM, Wouters B, Augustin IML, Houben-Wilke S, Vanfleteren L, Franssen FME (2018) Personalised pulmonary rehabilitation in COPD. *Eur Respir Rev* **27**, 170125. <https://doi.org/10.1183/16000617.0125-2017>
65. 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**, 731-754. <https://doi.org/10.2337/dci19-0014>
66. Štimac D, Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Obrovac Glišić M (2021) Dijetoterapija i klinička prehrana, 2. izd., Medicinska naklada, Zagreb, str. 152.-156.
67. WHO (2010) A healthy lifestyle – WHO recommendations. WHO – World Health Organization, <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>. Pristupljeno 31. kolovoza 2023.
68. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, i sur. (2014) Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr* **5**, 330S-6S. <https://doi.org/10.3945/an.113.005389>
69. Hebestreit K, Yahiaoui-Doktor M, Engel C, Vetter W, Siniatchkin M, Erickson N, i sur. (2017) Validation of the German version of the Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS) questionnaire. *BMC Cancer* **17**, 341. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3337-y>
70. Papadaki A, Johnson L, Toumpakari Z, England C, Rai M, Toms S, i sur. (2018) Validation of the English version of the 14-Item Mediterranean Diet Adherence Screener of the PREDIMED Study, in people at high cardiovascular risk in the UK. *Nutrients* **10**, 138. <https://doi.org/10.3390/nu10020138>
71. Kwon YJ, Lee H, Yoon Y, Kim HM, Chu SH, Lee JW (2020) Development and validation of a questionnaire to measure adherence to the mediterranean diet in Korean adults. *Nutrients* **12**, 1102. <https://doi.org/10.3390/nu12041102>
72. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Corella D, i sur. (2012) A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial. *PLOS One* **7**, e43134. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043134>

73. Marendić M, Polić N, Matek H, Oršulić L, Polašek O, Kolčić I (2021) Mediterranean diet assessment challenges validation of the Croatian version of the 14-item Mediterranean Diet Serving Score (MDSS) questionnaire. *PLOS One* **16**, e0247269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247269>
74. Ciarambino T, Crispino P, Leto G, Mastrolorenzo E, Para O, Giordano M (2022) Influence of gender in diabetes mellitus and its complication. *Int J Mol Sci* **23**, 8850. <https://doi.org/10.3390/ijms23168850>
75. Campesi I, Franconi F, Seghieri G, Meloni M (2017) Sex-gender-related therapeutic approaches for cardiovascular complications associated with diabetes. *Pharmacol Res* **119**, 195-207. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.01.023>
76. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG (2002) Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* **19**, 708-723. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00835.x>
77. Magliano DJ, Boyko EJ (2021) IDF Diabetes atlas 10th edition scientific committee, Brussels. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> Pristupljeno 31. kolovoza 2023.
78. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M (2008) Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther* **88**, 1254-1264. <https://doi.org/10.2522/ptj.20080020>
79. Hauguel-Moreau M, Hergault H, Cazabat L, Pépin M, Beauchet A, Aïdan V, i sur. (2023) Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in a large urban middle-aged population: the CARVAR 92 cohort. *Cardiovasc Diabetol* **22**, 31. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01761-3>
80. ADA (2022) Statistics About Diabetes. ADA-American Diabetes Association, <https://diabetes.org/about-us/statistics/about-diabetes> Pristupljeno 31. kolovoza 2023.
81. CDC (2022) Prevalence of Diagnosed Diabetes. CDC-Centers for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/diagnosed-diabetes.html>. Pristupljeno 31. kolovoza 2023.
82. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM (2018) Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: Clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol*. **34**, 575-584. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
83. Mitchell BD, Stern MP, Haffner SM, Hazuda HP, Patterson JK (1990) Risk factors for cardiovascular mortality in Mexican Americans and non-Hispanic whites. San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* **131**, 423-433. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115517>

84. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. (2019) Guideline on the management of the blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* **73**, 3168-3209. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>
85. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R (2008) Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* **371**, 117-125. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60104-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60104-x)
86. Mertens E, Mullie P, Deforche B, Lefevre J, Charlier R, Huybrechts I, et al. (2014) Cross-sectional study on the relationship between the Mediterranean Diet Score and blood lipids. *Nutr J* **13**, 88. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-88>
87. Millar SR, Navarro P, Harrington JM, Shivappa N, Hébert JR, Perry IJ, et al. (2021) Comparing dietary score associations with lipoprotein particle subclass profiles: A cross-sectional analysis of a middle-to older-aged population. *Clin Nutr* **40**, 4720-4729. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.06.005>
88. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Chrysohoou C, Economou M, Zampelas A, et al. (2005) Adherence to the mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr* **82**, 694-699. <https://doi.org/10.1093/ajcn.82.3.694>
89. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C (2006) Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **16**, 559-568. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2005.08.006>
90. Romanidou M, Tripsianis G, Hershey MS, Sotos-Prieto M, Christophi C, Moffatt S, et al. (2020) Association of the modified Mediterranean Diet Score (mMDS) with anthropometric and biochemical indices in US career firefighters. *Nutrients* **12**, 3693. <https://doi.org/10.3390/nu12123693>
91. Dai J, Jones DP, Goldberg J, Ziegler TR, Bostick RM, Wilson PW, et al. (2008) Association between adherence to the mediterranean diet and oxidative stress. *Am J Clin Nutr* **88**, 1364-1370. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26528>

92. Schwingshackl L, Hoffmann G (2014) Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **24**, 929-939. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.03.003>
93. Rossouw JE (2002) Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* **53**, 550-557. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(01\)00478-3](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(01)00478-3)
94. Vranešić Bender D. (2023) Vitamin D - sveti gral suvremene nutritivne terapije. <https://vitamini.hr/blog/vitaminoteka/vitamin-d-sveti-gral-suvremene-nutritivne-terapije-13073/>. Pristupljeno 31. kolovoza 2023.
95. Zupo R, Lampignano L, Lattanzio A, Mariano F, Osella AR, Bonfiglio C, i sur. (2020) Association between adherence to the mediterranean diet and circulating Vitamin D levels. *Int J Food Sci Nutr* **71**, 884-890. <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1744533>
96. Gardner CD, Landry MJ, Perelman D, Petlura C, Durand LR, Aronica L, i sur. (2022) Effect of a ketogenic diet versus mediterranean diet on glycated hemoglobin in individuals with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: the interventional keto-med randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr* **116**, 640-652. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac154>
97. Blancas-Sánchez IM, Del Rosal Jurado M, Aparicio-Martínez P, Quintana Navarro G, Vaquero-Abellan M, Castro Jiménez RA, i sur. (2022) A mediterranean-diet-based nutritional intervention for children with prediabetes in a rural town: a pilot randomized controlled trial. *Nutrients*, **14**, 3614. <https://doi.org/10.3390/nu14173614>

IZJAVA O IZVORNOSTI

Ja KARMEN ČERNAK 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