

# Povezanost povišene razine urata u krvi s prehrambenim navikama, antropometrijskim i biokemijskim parametrima kod osoba oboljelih od šećerne bolesti

---

Farac, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2021

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:362613>

*Rights / Prava:* [Attribution-ShareAlike 4.0 International](#)/[Imenovanje-Dijeli pod istim uvjetima 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-06**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
PREHRAMBENO-BIOTEHNOLOŠKI FAKULTET

# DIPLOMSKI RAD

Zagreb, veljača 2021.

Marija Farac

1217/N

**POVEZANOST POVIŠENE RAZINE  
URATA U KRVI S PREHRAMBENIM  
NAVIKAMA,  
ANTROPOMETRIJSKIM I  
BIOKEMIJSKIM PARAMETRIMA  
KOD OSOBA OBOLJELIH OD  
ŠEĆERNE BOLESTI**

Rad je izrađen u Laboratoriju za kemiju i biokemiju hrane na Zavodu za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Martine Bituh te uz pomoć dr. sc. Irene Martinis iz Kliničke bolnice Dubrava.

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Diplomski rad

Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda  
Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane  
Znanstveno područje: Biotehničke znanosti  
Znanstveno polje: Nutricionizam

### POVEZANOST POVIŠENE RAZINE URATA U KRVI S PREHRAMBENIM NAVIKAMA, ANTROPOMETRIJSKIM I BIOKEMIJSKIM PARAMETRIMA KOD OSOBA OBOLJELIH OD ŠEĆERNE BOLESTI

Marija Farac, 1217/N

**Sažetak:** *Kod nekih osoba oboljelih od šećerne bolesti uočene su povećane razine urata u krvi koje se povezuju s različitim bolestima/stanjima kao što su hipertenzija, hiperlipidemija, pretilost te kronična bolest bubrega i giht. Cilj ovog rada bio je istražiti povezanost između hiperuricemije, prehrambenih navika te antropometrijskih i biokemijskih parametara kod osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Ukupno je bilo uključeno 136 pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 iz dnevne bolnice Zavoda za endokrinologiju, šećernu bolest i bolesti metabolizma Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu. Prehrambene navike pacijenata utvrđene su putem kvalitativnog upitnika o učestalosti konzumacije hrane i pića te su prikupljeni sociodemografski, antropometrijski i biokemijski parametri. Rezultati ovog istraživanja potvrdili su dosadašnje spoznaje o povezanosti hiperuricemije s antropometrijskim parametrima jer je utvrđeno da osobe s povišenim uratima u odnosu na osobe s normalnim uratima u krvi imaju statistički značajno ( $p < 0,001$ ) viši indeks tjelesne mase ( $34,7 \pm 4,0 \text{ kg m}^{-2}$  vs.  $30,7 \pm 6,4 \text{ kg m}^{-2}$ ) i opseg struka ( $114 \pm 10 \text{ cm}$  vs.  $104 \pm 14 \text{ cm}$ ). S obzirom na promatrane prehrambene navike nije pronađena veza između hiperuricemije i učestalosti konzumacije određenih prehrambenih proizvoda ( $p > 0,001$ ), stoga bi u budućim istraživanjima trebalo koristiti dijetetičke metode koje osim kvalitativnog ispituju i kvantitativni udio namirnica jer je kod pojave hiperuricemije osim vrste bitna i količina namirnica koja se konzumira.*

**Ključne riječi:** hiperuricemija, šećerna bolest, mokraćna kiselina, prehrambene navike, pretilost

**Rad sadrži:** 55 stranica, 18 slika, 4 tablica, 86 literaturnih navoda

**Jezik izvornika:** hrvatski

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

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Martina Bituh

**Pomoć pri izradi:** dr. sc. Irena Martinis, KB Dubrava

**Stručno povjerenstvo za ocjenu i obranu:**

1. Prof.dr.sc. Ines Panjkota Krbavčić
2. Izv.prof.dr.sc. Martina Bituh
3. Izv.prof.dr.sc. Irena Keser
4. Izv.prof.dr.sc. Ivana Rumbak (zamjena)

**Datum obrane:** 12. veljače 2021.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Graduate Thesis

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

### **ASSOCIATION OF INCREASED BLOOD URATE LEVELS WITH DIETARY HABITS, ANTHROPOMETRIC AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PERSONS WITH DIABETES**

*Marija Farac, 1217/N*

**Abstract:** *Increased blood urate levels have been observed in some people with diabetes, which we associate with various comorbidities such as hypertension, hyperlipidemia, obesity, and chronic kidney disease and gout. The aim of this study was to investigate the association between hyperuricemia, dietary habits, and anthropometric and biochemical parameters in people with diabetes type 2. A total of 136 patients with diabetes type 2 from the day hospital of the Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases of the Dubrava Clinical Hospital in Zagreb were included. Data on their dietary habits were determined through a qualitative food frequency questionnaire and sociodemographic, anthropometric and biochemical parameters were collected. The results of this study confirmed the current knowledge about the association of hyperuricemia with anthropometric parameters because it was found that people with elevated urate compared to people with normal urate in the blood have a significantly ( $p < 0.001$ ) higher body mass index ( $34.7 \pm 4.0 \text{ kg m}^{-2}$  vs.  $30.7 \pm 6.4 \text{ kg m}^{-2}$ ) and waist circumference ( $114 \pm 10 \text{ cm}$  vs.  $104 \pm 14 \text{ cm}$ ), but there was not a link found between hyperuricaemia and dietary habits ( $p > 0.001$ ). In future research, different dietary methods should be used, which, in addition to the qualitative, also examine the quantitative part of food, because in the case of hyperuricemia the amount of food consumed is also important.*

**Keywords:** *hyperuricemia, diabetes, uric acid, dietary habits, obesity*

**Thesis contains:** 55 pages, 18 figures, 4 tables, 86 references

**Original in:** Croatian

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

**Mentor:** *PhD. Martina Bituh, Associate professor*

**Technical support and assistance:** *Irena Martinis, PhD*

**Reviewers:**

1. PhD. *Ines Panjkota Krbavčić*, Full professor
2. PhD. *Martina Bituh*, Associate professor
3. PhD. *Irena Keser*, Associate professor
4. PhD. *Ivana Rumbak*, Associate professor (substitute)

**Thesis defended:** 12 February 2021

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. TEORIJSKI DIO .....	2
2.1. MOKRAĆNA KISELINA .....	2
2.1.1. Purini .....	3
2.1.2. Homeostaza mokraćne kiseline .....	4
2.2. HIPERURICEMIJA .....	5
2.2.1. Dijagnostički kriteriji za hiperuricemiju .....	6
2.2.2. Giht .....	7
2.3. ŠEĆERNA BOLEST .....	8
2.3.1. Šećerna bolest tipa 1 .....	9
2.4. POVEZANOST HIPERURICEMIJE I METABOLIČKOG SINDROMA .....	10
2.4.1. Hiperuricemija i šećerna bolest .....	10
2.4.2. Hiperuricemija i prehrana .....	13
2.5. LIJEČENJE HIPERURICEMIJE .....	15
2.5.1. Učinak mliječnih proizvoda .....	16
2.5.2. Dijeta bez purina .....	17
3. EKSPERIMENTALNI DIO .....	19
3.1. ISPITANICI .....	19
3.2. METODA RADA .....	20
3.2.1. Antropometrijska mjerenja i biokemijski parametri .....	20
3.2.2. Upitnik o učestalosti konzumacije hrane i pića .....	21
3.2.3. Statističke metode .....	21
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	22
4.1. OPĆA OBILJEŽJA ISPITANIKA .....	23
4.2. ANTROPOMETRIJSKA OBILJEŽJA ISPITANIKA .....	24
4.3. BIOKEMIJSKA OBILJEŽJA ISPITANIKA .....	27
4.4. PREHRAMBENE NAVIKE ISPITANIKA .....	29
4.4.1. Učestalost konzumacije voćnih sokova, sirupa za razrjeđivanje i bezalkoholnih gaziranih pića .....	32

4.4.2. Učestalost konzumacije piva i vina.....	35
4.4.3. Učestalost konzumacije kave .....	37
4.4.4. Učestalost konzumacije mesa i mesnih prerađevina .....	38
4.4.5. Učestalost konzumacije mliječnih proizvoda.....	43
5. ZAKLJUČCI.....	46



# 1. UVOD

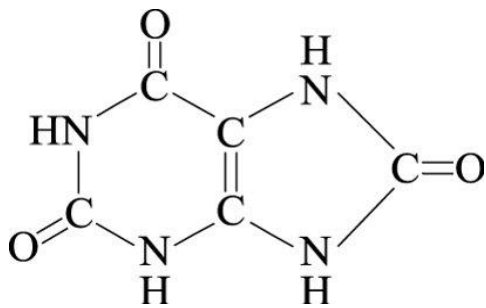
Hiperuricemija je stanje povećane koncentracije mokraćne kiseline u krvi, za muškarce iznad  $420 \mu\text{mol L}^{-1}$ , a za žene iznad  $360 \mu\text{mol L}^{-1}$  (Car, 2012). Hiperuricemija je glavni rizični čimbenik za pojavu gihta, međutim "asimptomatska" hiperuricemija povezana je s drugim bolestima kao što su kronična bolest bubrega, kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest tipa 2, dislipidemija i debljina. Svi ovi navedeni poremećaji, osim kronične bolesti bubrega, spadaju u skupinu bolesti koja se naziva metabolički sindrom. Uloga mokraćne kiseline i njezina povezanost s inzulinskom rezistencijom, kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim bolestima, bubrežnim bolestima i hipertenzijom, svaki dan postaje sve važnija i jedan je od glavnih čimbenika u kliničkom proučavanju metaboličkog sindroma i šećerne bolesti tipa 2 (Zjačić-Rotkvić i sur., 2004).

Cilj ovog rada bio je istražiti razliku u prehranbenim navikama osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, ovisno o tome imaju li ili ne povišenu razinu urata u krvi, tj. postoji li povezanost između šećerne bolesti, povišenih urata i prehranbenih navika između ispitanika. Također će se ispitati razlike antropometrijskih i biokemijskih parametara između osoba s normalnim uratima i osoba s povišenim uratima u krvi.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. MOKRAĆNA KISELINA

Mokraćna (urična) kiselina organska je molekula sastavljena od atoma ugljika, vodika, dušika i kisika (slika 1) (Stewart, 2019). Spada u slabe kiseline s visokom konstantom disocijacije (pKa 5.8) (Lima i sur., 2015). Krajnji je produkt metabolizma purina, koji su većinom endogenog podrijetla, dok samo manji dio potječe iz hrane, alkohola i fruktoznih napitaka. Sinteza mokraćne kiseline većim se dijelom odvija u jetri i crijevima, a manjim dijelom u mišićima, bubrezima i endotelu krvnih žila (Jakše i sur., 2019). Cirkulira krvlju u obliku soli natrijeva urata, dok je samo 5 % vezano za krvne proteine- globuline i albumine (Pušeljić i Milas, 2009). Bubrežni (70 %) i žučni (30 %) sistem glavni su putevi izlučivanja urata iz krvi. Izlučivanje putem bubrega ovisi o dinamičkoj ravnoteži između filtracije, reapsorpcije i tubularne sekrecije. Oko 90 % filtriranog urata je reapsorbirano putem transportnog sustava posredovanog urat-anion izmjenjivačem. Ovaj transmembranski protein reapsorbira urate i sekretorne anionske organske sastojke, kao što su laktati, ketonska tijela i ksenobiotici. Razina mokraćne kiseline u krvi regulira se ravnotežom između njene sinteze i izlučivanja (Lima i sur, 2015).



Slika 1. Strukturna formula mokraćne kiseline (Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje, 2020)

### 2.1.1. Purini

Purini su najrasprostranjenije molekule u prirodi jer čine komponentu ribonukleinskih kiselina (RNA) i deoksiribonukleinskih kiselina (DNA) svih stanica biljnog i životinjskog svijeta.

Purini mogu biti sintetizirani endogeno ili uneseni putem hrane. Purini imaju mnogo važnih funkcija u ljudskom tijelu. Dijelovi su molekule adenzin trifosfata (ATP) koja osigurava energiju potrebnu za unutarstanične procese u organizmu (Car, 2012).

#### 2.1.1.1. Metabolizam purina

U organizmu različitim reakcijama metabolizma nastaju nukleozidi (npr. ATP) te slobodne dušične baze (timin, citozin, uracil, adenin, gvanin). Ako se te dušične baze ne upotrijebe ponovno za izgradnju nukleinskih kiselina, one će oksidirati do mokraćne kiseline preko niza biokemijskih reakcija posredstvom različitih enzima (Zjačić-Rotkvić i sur., 2004). Katabolizam purinskih nukleotida kao što su adenzin monofosfat (AMP), gvanozin monofosfat (GMP) i inozin monofosfat (IMP) u mokraćnu kiselinu uključuje niz enzimskih koraka. Reakcije se odvijaju preko purinskih baza gvanina i hipoksantina te međuprodukta ksantina. Kao konačni produkt nastaje mokraćna kiselina. Ksantin oksidaza (XO) enzim je koji katalizira posljednju reakciju pretvorbe ksantina u mokraćnu kiselinu (Car, 2012). Kod sisavaca se mokraćna kiselina oksidira dalje do alantoina i alantoiniske kiseline koji se bubrežnim putem izlučuju iz organizma (Zjačić-Rotkvić i sur., 2004). Samo je kod ljudi te čimpanza i gorila mokraćna kiselina krajnji produkt razgradnje purinskih baza. Razlog tome je nedostatak jetrenog enzima urikaze (uratna oksidaza) koja cijepa mokraćnu kiselinu do vrlo topljivog alantoina (Car, 2012). Kod ljudi je gen za urikazu strukturalno mutirao u tzv. pseudogeno stanje (Wu, i sur., 1992).

### 2.1.2. Homeostaza mokraćne kiseline

Homeostaza mokraćne kiseline održava se ravnotežom između njene proizvedene i izlučene razine, putem bubrega ili crijeva, posredstvom bakterija (urikolizom). Urikolizom se iz tijela izluči 25-35 % mokraćne kiseline, a bubrežnim izlučivanjem ostalih 65-75 % (Stewart, 2019). U slučaju da je poremećen rad bubrega, glavnu ekskretornu funkciju preuzima urikoliza (Zjačić-Rotkvić i sur., 2004). Pošto je samo 5 % urata vezano za albumine, ostatak urata cirkulira krvlju slobodno. Urati se brzo filtriraju glomerulima u bubrežima, ali čak do 90 % urata može biti reapsorbirano (Stewart, 2019). Dio urata aktivno se odvaja iz krvi u mokraću. Tako od ukupno filtrirane količine urata u urinu završi tek 10 % (Pušeljić i Milas, 2009). Mnogi transporteri uključeni su u izlučivanje i reapsorpciju urata te tako pomažu u održavanju homeostaze urata u plazmi. Urati nastaju većinom razgradnjom endogenih purina podrijetlom iz jetre, bubrega, crijeva, mišića i vaskularnog endotela (Stewart, 2019). Egzogeno podrijetlo urata je iz namirnica koje sadrže purine kao što su: meso (perad), riba, morski plodovi, iznutrice, mesni ekstrakti, ekstrakti kvasca, pivo, alkohol, a od povrća grašak, grah i špinat (Car, 2012). U dnevnoj cirkulaciji purina egzogeni unos purina putem hrane sudjeluje tek s trećinom, dok je ostatak purina endogenog podrijetla (Zjačić-Rotkvić i sur., 2004). Dijete s manje purina povezane su s 40 % smanjenom ekskrecijom urata što ipak pokazuje na činjenicu da prehrana igra veliku ulogu u regulaciji razine urata. Normalna razina mokraćne kiseline u krvi je oko  $300 \mu\text{mol L}^{-1}$  (Stewart, 2019).

## 2.2 HIPERURICEMIJA

Koncentracija urata u krvi regulira ravnotežu između razgradnje purina i količine izlučenih urata. Teoretski gledano promjene u ovoj ravnoteži mogu dovesti do hiperuricemije, ipak poremećaj u eliminaciji dovodi to većine slučajeva hiperuricemije (Lohr i Batuman, 2020). Hiperuricemija, za koju postoje različite definicije, zna biti česta posljedica mnogih poremećaja u metabolizmu purina (Zjačić-Rotkvić i sur., 2004). Purini su prekursori urata te njihova povećana razina u organizmu može dovesti do hiperuricemije. Dolazi do povećane razgradnje purinskih baza i tada nastaje prevelika količina urata te se povećava njihova razina u krvi (Pušeljić i Milas, 2009). Povećana proizvodnja urata može biti egzogena (posljedica povećanog unosa hrane bogate purinima) ili pak endogena (posljedica povećane razgradnje purina) (Zjačić-Rotkvić, 2004). Različiti su uzroci povećane razine purina: nedostatak enzima metabolizma purinskih baza, pojačano razaranje stanica zbog kemoterapije tumora i radioterapije, povećana sinteza urata (zbog nasljednih poremećaja u regulaciji metabolizma ATP-a i sinteze purinskih nukleotida, ili zbog povećanog raspadanja stanica) i/ili njihova smanjena ekskrecija putem bubrega (Pušeljić i Milas, 2009; Car, 2012). Također se hiperuricemija nalazi uz stanja poput glikogenoze, koja nastaje kao posljedica razgradnje mišićnog ATP-a. Najviše oboljelih od hiperuricemije su ljudi koji imaju genetski nedostatak enzima koji sudjeluje u metabolizmu purina te taj nedostatak dovodi do nakupljanja međuprodukata razgradnje purina. Manji dio oboljelih od hiperuricemije ima potpuni ili djelomični nedostatak enzima koji sudjeluju u metabolizmu purina poput hipoksantin gvanin fosforiboziltransferaze -HGPRT kod Lesch-Nyhanova sindroma. Ubrzana razgradnja purina nastaje i u stanjima ubrzane stanične proliferacije i pregradnje poput blastičnih kriza u leukemijama ili pak pri apoptozi stanica tijekom kemoterapije (Zjačić-Rotkvić i sur., 2004).

Druga definicija hiperuricemije je fizikalno-kemijska koja opisuje hiperuricemiju kao stanje u kojem nastaje urin visokozasićen uratima te je posljedica toga povećana mogućnost stvaranja uratnih kristala. Postoji primarna i sekundarna hiperuricemija. Primarna hiperuricemija je ona čiji uzrok nije neka druga pridodana bolest/stanje, ili lijekovi koji bi promijenili metabolizam urata. Sekundarna hiperuricemija bi bila pak ona kod koje identificiramo bolest/stanje ili uzimanje lijekova koje dovodi do povećane razine urata (Car, 2012).

Hiperuricemija nadalje može biti uzrokovana poremećenim izlučivanjem urata iz krvi u mokraću zbog bubrežnih bolesti, alkohola, nikotinske kiseline ili zbog lijekova koji blokiraju izlučivanje mokraćne kiseline (neki diuretici, acetilsalicilna kiselina...) (Pušeljić i Milas, 2009). Smanjena eliminacija urata posljedica je smanjene glomerularne filtracije i tubularne sekrecije ili pak nastaje zbog povećanje tubularne apsorpcije (Zjačić-Rotkvić i sur., 2004). Koncentracije više od 420  $\mu\text{M}$  smatraju se povišenima jer ta razina premašuje topljivost urata u vodi (Johnson i sur., 2018). Vrijednosti serumske razine urata ovise i o spolu pa tako žene reproduktivne dobi imaju niže vrijednosti, što se objašnjava učincima estrogena koji inhibicijom bubrežne reapsorpcije urata putem transportera za organske anione utječu na njihovo pojačano izlučivanje. Zato je razina urata u zdravih odraslih muškaraca oko 1200 mg, dok je u premenopauzalnih žena za 50 % manja (Car, 2012). Kada količina urata u krvi prekorači normalnu razinu, tjelesna tekućina postaje kisela, to utječe na normalnu funkciju stanica, što dugoročno dovodi do mnogih metaboličkih poremećaja (Xiong i sur., 2019).

### 2.2.1. Dijagnostički kriteriji za hiperuricemiju

Hiperuricemija podrazumijeva razinu urata veću od 6,0 mg  $\text{dL}^{-1}$  ( $\sim 360 \mu\text{mol L}^{-1}$ ) za žene i 7,0 mg  $\text{dL}^{-1}$  za muškarce ( $\sim 420 \mu\text{mol L}^{-1}$ ) (Car, 2012). Dijagnoza hiperuricemije postavlja se kada razina urata u serumu prelazi 420  $\mu\text{mol L}^{-1}$  nakon konzumacije uobičajene dnevne prehrane kroz dva odvojena dana (Mei i sur., 2017).

Najjasnija klinička manifestacija hiperuricemije je giht ili urični artritis, no i u 2-13 % slučajeva kada je "asimptomatska", hiperuricemija je pretkazatelj rizika nastanka koronarne bolesti srca i cerebrovaskularnih bolesti (Ragab i sur., 1999). Hematološke zloćudne bolesti, kronično zatajenje bubrega, urođeni metabolički poremećaji, trovanje, neki lijekovi i drugi čimbenici mogu povećati razinu urata u krvi. Bolesnicima s hiperuricemijom mlađima od 25 godina ili s obiteljskom anamnezom gihta moraju biti napravljene pretrage na nasljedne poremećaje metabolizma purina (Mei i sur., 2017).

### 2.2.2. Giht

Giht ili urični artritis se definira kao poremećaj taloženja kristala mokraćne kiseline u tkivima, uključujući i sinovijalnu tekućinu kod bolesnika s hiperuricemijom, što u konačnici rezultira artritismom (uričnim artritismom), nefropatijom mokraćne kiseline i bubrežnim kamencima. Giht se može pojaviti kad osoba s hiperuricemijom doživi akutni napad koji uključuje crveni, nježni, vrući i natečeni zglob (Ragab i sur., 2017). Hiperuricemija obično godinama prethodi napadima uričnog artritisa (i do 20 godina). Žene čine samo 5 % bolesnika s gihtom, iako i u njih raste razina urata u krvi nakon menopauze (Zjačić-Rotkvić i sur., 2004). Giht se pojavljuje na donjim ekstremitetima, obično se radi o gležnju, koljenu i drugim zglobovima. U kroničnim ponavljajućim napadajima gihta dolazi do zahvaćanja zglobova gornjih udova. Prema tijeku bolesti, giht je podijeljen u četiri faze:

- (1) asimptomatska hiperuricemija,
- (2) akutni oblik gihta,
- (3) faza remisije, tj. interkritičko razdoblje i
- (4) kronični oblik gihta.

Prva faza je asimptomatska hiperuricemija, tijekom koje nema simptoma niti znakova. Akutni oblik gihta je druga faza te se očituje akutnom upalom jednog ili više zglobova.

Najčešće spontano prolazi nakon par dana nakon čega slijedi faza remisije, tj. interkričko razdoblje. To je treća faza kod koje su odsutni simptomi te može trajati nekoliko godina. U neliječenih pacijenata bolest može napredovati i dovesti do destrukcije zgloba. Kronični oblik često dovodi do deformacije zgloba i smanjenja njegovih funkcije (Ragab i sur., 2017)

### 2.3. ŠEĆERNA BOLEST

Šećerna bolest je kronična bolest koja nastaje kada gušterača ne proizvodi dovoljno inzulina ili kada tijelo ne može djelotvorno upotrijebiti proizvedeni inzulin te kao posljedica toga dolazi do povišene razine glukoze u krvi -hiperglikemije (Štimjanin-Koldžo i Alajbegović, 2015). Šećerna bolest se općenito može podijeliti u 4 osnovne skupine:

1. Šećerna bolest tipa 1 -posljedica je autoimunog razaranja  $\beta$ -stanica gušterače koji uglavnom vodi do apsolutnog nedostatka inzulina
2. Šećerna bolest tipa 2 -posljedica je progresivnog poremećaja u izlučivanju inzulina, a često je i razlog inzulinska rezistencija
3. Gestacijski šećerna bolest– dijagnosticirana u drugom ili trećem tromjesečju trudnoće
4. Ostali specifični tipovi šećerne bolesti –uzrokovani drugim razlozima, npr. monogenkim sindromima šećerne bolesti (šećerna bolest novorođenčadi), bolestima egzokrinog dijela gušterače (cistična fibroza, pankreatitis), lijekovima i kemikalijama uzrokovana šećerna bolest (glukokortikoidima koji se koriste kod liječenja HIV/AIDS-a ili nakon transplantacije organa) (ADA, 2019).

Šećerna bolest tipa 1, pojavljuje se u 5 do 10 % slučajeva šećerne bolesti, a obilježava ju nedostatak inzulina. Kod šećerne bolesti tipa 2 koji se javlja u 90 % slučajeva šećerne bolesti receptori inzulina postaju neosjetljivi ili otporni na inzulin i zbog toga glukoza ne može ući u stanice, što dovodi do hiperglikemije (Guyton i Hall, 2017).



### 2.3.1. Šećerna bolest tipa 1

Šećerna bolest tipa 1 definira se nedostatkom inzulina s ili bez naznake autoimunog uništenja  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića. Prema starijoj klasifikaciji, šećernu bolest tipa 1 nazivalo se juvenilnom šećernom bolešću, ali se pokazalo da može nastati u bilo kojoj životnoj dobi. Kod mlađih ljudi često počinje naglo, sa simptomima hipoglikemije (žeđ, poliurija, polidipsija). Kod starijih osoba je početak bolesti obično sporiji, izgleda kao da se radi o tipu 2 šećerne bolesti (Pavlič-Renar, 2009). Šećernu bolest tip 1 mogu uzrokovati oštećenja  $\beta$ -stanica gušterače ili bolesti koje ometaju proizvodnju inzulina. Virusne infekcije ili autoimune bolesti mogu pridonijeti oštećenju  $\beta$ -stanica gušterače, iako nasljeđe uvelike određuje hoće li ti čimbenici oštetiti  $\beta$ -stanice. U nekim slučajevima postoji nasljedna sklonost degeneraciji stanica gušterače unatoč tome što nije došlo do virusne infekcije ili autoimune bolesti (Guyton i Hall, 2017). Simptomi su: polidipsija, umor, poliurija, gubitak tjelesne mase bez obzira na apetit i uzimanje hrane. Dijagnozu potvrđuje hiperglikemija s mogućim razvojem ketoacidoze. Započinje se liječenje inzulinom, uz nadoknadu tekućine i kalija te dodatnim mjerama ovisno o stanju pacijenta (Pavlič-Renar, 2009).

### 2.3.2. Šećerna bolest tipa 2

Šećerna bolest tipa 2 heterogena je skupina oboljenja koju karakteriziraju različiti stupnjevi inzulinske rezistencije, poremećeni djelovanjem i/ili lučenjem inzulina uz povećanje proizvodnje glukoze u jetri procesom glukoneogeneze (Dokić, 2009). U šećernoj bolesti tipa 2 stanice gušterače obično uspijevaju stvoriti određenu količinu inzulina, no znatno smanjenu u odnosu na potrebe organizma, tj. ta količina inzulina nije u razmjeru s količinom unesene hrane. Moguće je i da gušterača proizvodi dovoljnu količinu inzulina, ali su tkiva otporna na inzulin. Tada govorimo o „inzulinskoj rezistenciji“, odnosno o otpornosti na djelovanje inzulina (Bešlić, 2016).

Uzroci šećerne bolesti tipa 2 mogu biti način života te genetski i okolišni čimbenici. U šećernoj bolesti hiperglikemija nastaje iz tri razloga: smanjenjem lučenja inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače, smanjenjem iskorištenja glukoze, porastom proizvodnje glukoze u jetri (pojačana glikogenoliza i glukoneogeneze).

Šećernoj bolesti tipa 2 prethodi predijabetes koji karakteriziraju tri oblika poremećaja homeostaze glukoze: oštećenje tolerancije glukoze natašte (OTG-NT), oštećenje tolerancije glukoze postprandijalno (OTG-PP) i kombinacija oštećenja glukoze postprandijalno i natašte (OTG-kombinirana) (Dokić, 2009).

#### 2.4. POVEZANOST HIPERURICEMIJE I METABOLIČKOG SINDROMA

U razvoju metaboličkog sindroma ključnu ulogu igraju četiri rizična faktora: hiperinzulinemija, hipertenzija, hiperglikemija i hiperlipidemija. Uz ove glavne rizične faktore, važnu ulogu u razvoju ima i hiperuricemija, C-reaktivni protein, slobodni radikali te povećana razina homocisteina, jer djeluju sinergistički u razvoju ateroskleroze. Važnost povezanosti hiperuricemije s komponentama metaboličkog sindroma prvi put je opisao Kylin 1923. godine, povezivši hiperuricemiju s hiperglikemijom i hipertenzijom (Hayden i Tyagi, 2004). Oko 63 % pacijenata s inzulinskom rezistencijom ima i pridruženu hiperuricemiju (Zjačić-Rotkvić i sur., 2004). Inzulinska rezistencija povezana je s hiperuricemijom jer inzulin stimulira reapsorpciju natrija te je usko vezan uz reapsorpciju urata (Car, 2012).

Brojna istraživanja pokazala su povezanost povišene razine mokraćne kiseline i gihta s metaboličkim sindromom i neovisni utjecaj na pojavu rizika za kardiovaskularne bolesti i šećerne bolesti tipa 2. Također, hiperuricemiju i giht povezuje se s pojavom raznih komorbiditeta kao što su kardiovaskularne bolesti, povišeni krvni tlak, kronične bubrežne bolesti i šećerna bolest tipa 2. Ne zna se je li povišena razina mokraćne kiseline uzrok razvoja ovih stanja ili posljedica manifestacije ovih poremećaja (Chang i sur., 2019).

##### 2.4.1. Hiperuricemija i šećerna bolest

Jedna meta analiza pokazala je da su visoke razine mokraćne kiseline povezane s povećanim rizikom razvoja šećerne bolesti tipa 2 kod osoba srednje i starije dobi (Lv i sur., 2013). Za svaki porast razine mokraćne kiseline od  $1 \text{ mg dL}^{-1}$  došlo je do porasta rizika od pojave šećerne bolesti tipa 2 za 6 %. Povezanost je bila neovisna o drugim rizičnim čimbenicima za razvoj šećerne bolesti. Brojni mehanizmi mogu biti uzrok povezanosti hiperuricemije i pojave šećerne bolesti tipa 2 (Lv i sur., 2013).

Mokraćna kiselina se u normalnim razinama u krvi ponaša kao antioksidans i jedna je od najvažnijih odrednica antioksidacijskog kapaciteta plazme (Zjačić-Rotkvić i sur., 2004). Čini 55 % antioksidacijskog kapaciteta u borbi protiv slobodnih radikala te je to čini jednom od glavnih antioksidansa u ljudskom organizmu (Ames i sur., 1981). Mokraćna kiselina štiti endotel krvnih žila od slobodnih radikala, prooksidansa (Kaneko i sur., 2014). Promjene nastaju kod hiperuricemije kada pri povišenim vrijednostima urata postaje prooksidans te potiče endotelnu disfunkciju i reducira proizvodnju antioksidansa, dušikova oksida (NO). Smanjena razina dušikova oksida može smanjiti unos glukoze u mišićne stanice putem inzulina, što može dovesti do inzulinske rezistencije i šećerne bolesti. Hiperuricemija je povezana i s oksidativnim stresom, koji igra važnu ulogu u patogenezi šećerne bolesti tipa 2. Također u obzir se treba uzeti i prehrana, jer povećan unos hrane bogate purinima i fruktozom može dovesti do razvoja hiperuricemije (Lv i sur., 2013). Hiperuricemija uzrokuje lipogenezu i upalu adipocita (masnih stanica). Izvanstanična mokraćna kiselina ponaša se kao antioksidans, a unutarstanična kao prooksidans koji stimulira enzim NADPH oksidazu, koji povećava unutarstanični oksidativni stres, oštećenja mitohondrija i gubitak ATP-a (Gong i sur., 2020). Povećana razina inzulina kod pojedinaca s inzulinskom rezistencijom vjerojatno pridonosi povišenoj koncentraciji mokraćne kiseline u serumu do točke u kojoj se učinak nadoknađuje naknadnim razvojem šećerne bolesti, koja vodi k glukozuriji, urikozuriji te smanjenju razine mokraćne kiseline (Choi i Ford, 2008).

Mehanizam povezanosti hiperuricemije i hiperinzulinemije je moguće objasniti na bubrežnoj razini. Povećana razina inzulina dovodi do smanjenja izlučivanja urata putem bubrega. Egzogeni inzulin smanjuje bubrežnu ekskreciju urata kod zdravih i preosjetljivih osoba. Inzulin može poboljšati bubrežnu reapsorpciju urata stimulacijom URAT-1 transportera, koji u proksimalnim tubulima reapsorbira 90 % filtrirane mokraćne kiseline. Posljedica tog je pojava hiperuricemije (Choi i sur., 2008). Jedno istraživanje je dokazalo i povezanost povećane razine C-peptida (mjera endogene razine inzulina) i povišene razine mokraćne kiseline i hiperuricemije (Choi i Ford, 2008).

Istraživanje koje je proveo Cui (2016) promatralo je skupinu osoba novooboljelih od šećerne bolesti kako bi ustvrdilo povezanost između razine glukoze i urata u krvi, ali bez utjecaja lijekova i dijetalne prehrane.

Koristili su i tromjesečni HbA1c, glikirani hemoglobin, kao indikator razine glukoze u krvi kako ne bi bilo utjecaja od strane dnevne fluktuacije glukoze u krvi. Istraživanje je pokazalo da kod

muškaraca i žena dolazi do povećane razine urata, dok se razina HbA1c smanjila i u vezi je s razinom inzulina InsAUC120. Ovi podaci predlažu da razina inzulina utječe na stupanj povezanosti između urata i HbA1c-a. Pokazala se inverzna povezanost između urata i HbA1c-a jedino u slučaju kada je razina inzulina InsAUC120-a bila visoka. Nije bilo povezanosti između urata i HbA1c i niske razine inzulina (Cui, 2016). Iako je šećerna bolest tipa 2 povezana s gihtom, povišena razina glukoze u krvi ( $180 \text{ mg dl}^{-1}$ ) dovodi do smanjene razine mokraćne kiseline -urikozurije. Nepravilan upalni odgovor kod šećerne bolesti može smanjiti rizik od razvoja gihta. U jednom istraživanju se pokazalo da su muškarci sa šećernom bolesti imali 41 % manji rizik za razvoj gihta. Ta inverzna povezanost bila je neovisna o dobi, indeksu tjelesne mase, pušenju, unosu alkohola, prisutnosti ostalih bolesti. Ta povezanost dokazana je kod šećerne bolesti tipa 1 i tipa 2. Nedavna istraživanja pokazala su moguću povezanost mokraćne kiseline s pojavom šećerne bolesti, jer se povećana razina mokraćne kiseline u serumu povezuje s oksidativnim stresom i proizvodnjom TNF- $\alpha$ , koji su oba povezani s razvojem šećerne bolesti (Dehghan i sur., 2008).

Povećana razina urata dovodi do povećane proizvodnje slobodnih radikala, koji pak dovode do upale i disfunkcije krvnih žila. Oksidativni stres može također utjecati na ekspresiju inzulinskog gena, uzrokujući smanjenje u inzulinskoj sekreciji (Xiong i sur., 2019). Jedno istraživanje je pokazalo da fruktozom inducirana hiperuricemija igra patološku ulogu u metaboličkom sindromu. Ti dokazi potvrđuju ulogu mokraćne kiseline kao prekursora pojave šećerne bolesti tipa 2 (Dehghan i sur., 2008). Brojna istraživanja su pokazala da je umjerena hiperglikemija povezana s povećanom razinom mokraćne kiseline, a povišena hiperglikemija ( $>10 \text{ mmol L}^{-1}$ ) s niskom razinom mokraćne kiseline u serumu. Ti rezultati pokazuju razliku u riziku od hiperuricemije i gihta kod osoba s preddijabetesom i kod osoba sa šećernom bolesti. Osobe s preddijabetesom su u većem riziku za razvoj hiperuricemije i gihta, ali jednom kada dobiju šećernu bolest, rizik im može pasti na niži rizik nego kod zdravih pojedinaca (Choi i Ford, 2008).

## 2.4.2. Hiperuricemija i prehrana

Povezanost prehrane i pojave hiperuricemije i gihta počela se proučavati 1970-ih. Međutim tek su krajem 20. stoljeća počela klinička istraživanja koja su istraživala tu povezanost (Li i sur., 2018). Utvrđeno je da je hrana bogata purinima kao što je crveno meso, riba i plodovi mora povezana s pojavom hiperuricemije. Od pića je to alkohol, prvenstveno žestoka alkoholna pića i piva, te bezalkoholna pića bogata fruktozom koja utječu na povećanu sintezu endogenih purina (Jašić i sur., 2012). Iako je potvrđeno da prehrana igra ulogu u razvoju hiperuricemije i u samom liječenju, postoje još uvijek nedoumice kod određenih skupina namirnica i pića primijenjenih u istraživanjima kod različitih populacija. Tako neki znanstvenici predlažu čak izbjegavanje unosa povrća bogatog purinima (cvjetača, špinat, gljive, grah, leća) ili proizvoda od soje, dok su neke zadnje epidemiološke studije donijele suprotne zaključke (Li i sur., 2018).

### 2.4.2.1. Alkohol i hiperuricemija

Konzumacija alkohola se već duže vrijeme povezuje s hiperuricemijom i gihtom. Postoje brojni mehanizmi kojima se povezuje konzumacija etanola s razvojem hiperuricemije. U te mehanizme spada:

1. Akutni unos alkohola koji uzrokuje privremenu mliječnu acidozu, smanjeno bubrežno izlučivanje te pogoršanje hiperuricemije.
2. Kronični unos alkohola koji potiče sintezu purina, ubrzavajući razgradnju adenozin trifosfata (ATP-a) do adenozin monofosfata (AMP-a) koji se koristi u metabolizmu etanola u reakciji pretvorbe acetata u acetil CoA.
3. Sastav purina u pivu koji uključuje lako apsorbirani nukleozid gvanozin, koji utječe na povećanu proizvodnju urata (Fam, 2002). Gvanozin se lakše apsorbira od ostalih nukleotida i nukleozida te zato pivo može imati veći učinak na povećanu razinu urata od samog alkohola (Choi i Curhan, 2004). Pivo također sadrži i kvasce koji doprinose povećanoj razini purina u krvi (Johnson i sur., 2009).

Vino sadrži i nealkoholne komponente kao što su antioksidansi –polifenoli koji mogu spriječiti prooksidativno djelovanje urata. Istraživanje koje je provela NHANES studija (National Health and Nutrition Examination Survey) pokazalo da umjerena konzumacija alkohola ne doprinosi povećanoj razini mokraćne kiseline u krvi (Choi i Curhan, 2004).

#### *2.4.2.2. Fruktaza i hiperuricemija*

Fruktaza je šećer čija se konzumacija povećala u posljednjem stoljeću jer čini dio kukuruznog sirupa koji se kao zaslađivač sve više koristi u prehrambenoj industriji te saharoze (stolnog šećera). Pronalazimo je u bezalkoholnim pićima, kečapu, raznim umacima, proteinskim i energetskim pločicama, slatkim pecivima, mliječnim proizvodima itd. (Zgaga i sur., 2012). Fruktaza sve više privlači pažnju kao jedan od uzroka hiperuricemije jer njenom razgradnjom kao nusprodukt nastaje urat (Johnson i sur., 2018). Fruktaza se u ljudskom organizmu metabolizira (50-75 %) u jetri, a ostatak u bubrezima i adipocitima. Razina fruktoze u krvi natašte je niska, ali postprandijalna vrijednost može doseći visoke razine (Johnson i sur., 2009). Unos fruktoze u stanicu posredovan je Glut 5 i Glut 2 prijenosnicima, a glavni enzim u metabolizmu fruktoze je fruktokinaza (ketoheksokinaza) (Asipu, i sur., 2003). Fruktokinaza za svoj rad koristi ATP kako bi fosforilirala fruktozu u fruktoza-1-fosfat. Za razliku od metabolizma glukoze gdje se gleda uštedjeti ATP te u konačnici proizvesti višak ATP-a, u metabolizmu fruktoze fruktokinaza je slabo regulirana te ona fosforilira svu fruktozu te brzo potroši ATP (Maenpaa i sur., 1968). To ima brojne posljedice na zdravlje ljudskog organizma od kojih je jedna i pojava hiperuricemije poticanjem stvaranja urata (Perheentupa i Raivio, 1967). Kako se ATP troši prilikom fosforilacije fruktoze nakuplja se AMP koji stimulira ATP deaminazu, što rezultira nastankom urata (Morris i Reed, 1978). Razina mokraćne kiseline može naglo porasti prilikom konzumacije fruktoze, do  $2 \text{ mg dL}^{-1}$  u jednom satu (Johnson i sur., 2009). Fruktaza je prirodno prisutna u voću što bi značilo da osobe s hiperuricemijom ne bi trebale konzumirati voće, međutim osim fruktoze voće sadrži i određene komponente kao što su vlakna, vitamin C te fitokemikalije koji mogu smanjiti apsorpciju fruktoze ili blokirati učinak metabolizma fruktoze i tako smanjiti nastanak urata te inhibirati nastanak slobodnih radikal (Nakagawa i sur., 2019).

Tu hipotezu je potvrdilo i jedno istraživanje koje dokazalo povezanost konzumacije bezalkoholnih pića s pojavom gihta dok isto nije dokazano kad se radi o voću. Dodatan razlog različitog učinka fruktoze na pojavu hiperuricemije osim njenog podrijetla je i količina u kojoj je prisutna u određenim namirnicama (Zgaga i sur., 2012).

## 2.5. LIJEČENJE HIPERURICEMIJE

Ograničenje egzogenog unosa purina hranom smanjuje mogućnost stvaranja mokraćne kiseline, reducira metabolički stres i nastanak upalnih procesa. Prema sadržaju purina hrana se može podijeliti na hranu s visokim sadržajem (100 do 1000 mg purina/100 g) i hranu sa srednjim (10 do 100 mg purina /100 g) (Jašić i sur., 2012). Umjerenost je glavni cilj prehrane kod osoba koje boluju od hiperuricemije. Kao zlatni standard godinama se preporučivala dijeta bez purina (eng-“low purine foods”). Međutim kako se ovom dijetom izbacio unos voća i povrća koje je sadržavalo visoku razinu purina dolazilo je do manjka unosa prehrambenih vlakana i antioksidansa. Sve veća pozornost pridaje se restriktivnoj dijeti, tjelesnoj aktivnosti i kontroliranom unosu alkohola (Lyu i sur., 2003). Međutim i kod restriktivne dijetete treba biti na oprezu jer nekontrolirano gubljenje tjelesne mase može dovesti i do povećanja razine urata u krvi, tako da je najsigurnije prilikom liječenja hiperuricemije surađivati sa stručnim timom doktora i nutricionista. Postepeno gubljenje tjelesne mase od 0,5 do 1 kg/tjedno može pomoći u sniženju razine urata u krvi (Zgaga i sur., 2012). Glavni koraci u liječenju hiperuricemije su dijetoterapija, ograničenje unosa alkohola te tjelesna aktivnost (Kaneko i sur., 2014). Dijetoterapija kod hiperuricemije slična je onoj za giht te je bazirana na smanjenju tjelesne mase, umjerenom unosu ugljikohidrata, smanjenom unosu zasićenih masnih kiselina i kolesterola, umjerenom unosu proteina, povećanom unosu vode i eliminaciji konzumiranja alkohola (Jašić i sur., 2012). Dijetoterapija preporučuje uravnotežen unos energije i vode te smanjeni unos purina, manji od 400 mg/dan i fruktoze. Važno je uzeti u obzir ukupnu količinu purina u hrani te vrstu purina koji prevladava u hrani. Preporučuje se izbjegavati konzumaciju hrane koja sadrži >200 mg/100 g purina te visoki udio hipoksantina, a to je životinjsko, riblje te rakovo meso. Edukacija i valjane smjernice igraju važnu ulogu u terapiji kod hiperuricemije zajedno ili bez lijekova.

Pacijentima se preporučuje izbjegavati prejedanje. Preporučuje se unos hrane koja sadrži malen udio purina te kojima u sastavu purina prevladava adenin i gvanin kao što su: jaja, mliječni proizvodi, žitarice, grah, povrće, gljive te proizvodi od soje. Brojno povrće sadrži >50 mg/100 g purina i poznato je kao povrće koje obiluje purinima. Međutim nije poznato da povećava rizik od gihta. Razlog tome može biti sadržaj purina koji je tri do četiri puta manji nego kod hrane životinjskog podrijetla te sadrže većinom adenin i gvanin, a gvanin nema tendencije povećanja urata u krvi (Kaneko i sur., 2014).

Osim dijetoterapije u liječenju hiperuricemije, važnu ulogu imaju i lijekovi koji inhibiraju glavni enzim sinteze mokraćne kiseline ksantin oksidazu. Jedan od lijekova je alopurinol, a preporučen je i unos antioksidansa poput vitamina C i dušikova oksida koji inhibiraju negativni učinak urata. Praćenjem hiperuricemije kod pacijenata kod kojih su liječene i druge komponente metaboličkog sindroma uočeni su povoljni učinci metformina, tiazolidindiona, inhibitora konvertaze angiotenzina, statina i gemfi brozila. Međutim potrebne su dodatna istraživanja za donošenje zaključaka o njihovoj učinkovitosti (Zjačić-Rotkvić i sur., 2004). Smanjenjem povišene razine urata u krvi dolazi do smanjenja kronične bolesti bubrega, krvnog tlaka te poboljšanja inzulinske rezistencije (Johnson i sur., 2018). Međutim nema dovoljno dokaza koje bi to potvrdila kao preporučenu terapiju (Jakše i sur., 2019).

### 2.5.1. Učinak mliječnih proizvoda

Istraživanja su pokazala da konzumacijom mliječnih proizvoda dolazi do povećanog izlučivanja urata putem bubrega. To se odnosi prvenstveno na mliječne proizvode s niskim udjelom mliječne masti kao što su obrano mlijeko i „light“ jogurt (Zgaga i sur., 2012).



Uzrok tome je izostanak velike količine zasićenih masnih kiselina prisutnih u punomasnim mliječnim proizvodima, a koje su povezane s pojavom hiperuricemije (Choi i Curhan, 2005). Nije poznat točan mehanizam djelovanja, ali se pretpostavlja da niska razina purina u mlijeku te kalcij, fosfor, magnezij, laktoalbumin, kazein i laktoza uzrokuju smanjenje razine urata (Ghadirian i sur., 1995). Mlijeko također sadrži orotičnu kiselinu koja potiče izlučivanje urata putem bubrega kao i proteini mlijeka kazein i laktoalbumin. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se definiralo koji sastojci mlijeka uzrokuju smanjenje razine urata (Zgaga i sur., 2012).

### 2.5.2. Dijeta bez purina

Mokraćna kiselina je krajnji produkt razgradnje purina i zato unos hrane koja je bogata purinima utječe na ukupnu razinu urata (Schlesinger, 2005). Visokoproteinska dijeta općenito sadrži veliku količinu purina. Međutim takva prehrana može imati urikozurični učinak, tj. može dovesti do povećanog izlučivanja urata putem urina (Villegas i sur., 2012). Dijete bez purina često dovode do smanjenja inzulinske osjetljivosti, povećane razine inzulina, glukoze, triglicerida, LDL kolesterola, a smanjene razine HDL kolesterola u krvi jer obiluju unosom rafiniranih ugljikohidrata i zasićenih masnih kiselina. Nasuprot toga redukcijaska dijeta, smanjene energijske vrijednosti, bogata proteinima (120 g/dan, 30 % energije), prehrambenim vlaknima i nezasićenim masnim kiselinama (30 % energije) te s niskim udjelom ugljikohidrata (40 % energije) poboljšava inzulinsku osjetljivost te u krvi smanjuje razinu glukoze, inzulina i triglicerida te smanjuje incidenciju smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti (Fam, 2002). Jedno istraživanje je HPLC metodom utvrdilo prisutnost purina u više od 270 namirnica. Samo je mali udio namirnica bio koncentriran izvor purina. Većinom hrana koja obiluje purinima je i visokokalorična, a uključuje hranu životinjskog podrijetla, riblje meso, organe kao što su jetra i iznutrice te kvasce. Usporedivši omjer purinskih baza u namirnicama (adenina, gvanina, hipoksantina i ksantina) podijeljene su prema sastavu u dvije grupe namirnica: prva koja je sadržavala većinom adenin i gvanozin i druga koja je sadržavala većinom hipoksantin. Za pacijente koji boluju od hiperuricemije i gihta bitna je količina purina u namirnicama, pogotovo hipoksantina (Kaneko i sur., 2014).

Hipoksantin, inozin monofosfat, adenin, adenin monofosfat i gvanozin monofosfat povećavaju razinu mokraćne kiseline u krvi kod zdravih osoba te kod onih koji boluju od hiperuricemije. Pokazao se različiti učinak purina na koncentraciju mokraćne kiseline u krvi ovisno o njihovoj vrsti (Clifford i sur., 1976). Hipoksantin i adenin pokazuje veći utjecaj od gvanina i ksantina na razinu mokraćne kiseline u krvi (Sarwar i Brulé, 1991). Inozin monofosfat i inozin se hidroliziraju do hipoksantina pa i to treba uzeti u obzir kod prehrambenih preporuka za hiperuricemiju (Kaneko i sur., 2014). Više od 60 % ukupnih purina u žitaricama, grahu, proizvodima od soje, mliječnim proizvodima, gljivama i povrću su adenin i gvanin, dok je više od 50 % ukupnih purina u većini životinjskog i ribljeg mesa hipoksantin (Kaneko i sur., 2014). Određene metode termičke obrade kao što su pirjanje, prženje, ključanje mogu smanjiti sadržaj purina u hrani (Sayuti i sur., 2019). Ovisno o tipu purina mokraćna kiselina nastaje pretvorbom derivata hipoksantina u ksantin te potom ksantina u mokraćnu kiselinu (Messina i sur., 2011). Učinak prehrambenih purina na koncentraciju urata u krvi pod utjecajem je učestalosti konzumacije, načinom termičke obrade namirnica, tipom purina, biodostupnošću, prisutnošću drugih komponenata u namirnici i načinom života. Iz toga slijedi da udio purina u namirnici ne predstavlja glavni utjecaj na koncentraciju urata u krvi (Jakše i sur., 2019).

Hrana biljnog podrijetla koja je bogata purinima ima manji udio hipoksantina od hrane životinjskog podrijetla (Jakše i sur., 2019). Voće, povrće i neke biljke sadrže određene fitokemikalije i mikronutrijente koje doprinose smanjenju sinteze urata te se koriste kao alternativna ili dodatna metoda u liječenju gihta (Hafez i sur., 2017). U tu skupinu namirnica spadaju trešnja, kava, indijske i kineske medicinske biljke te alkalna dijeta bogata povrćem i voćem. Iako neke smjernice za hiperuricemiju zabranjuju unos povrća koje obiluje purinima kod hiperuricemije nema dokaza da ono predstavlja rizik od pojave hiperuricemije i gihta. Jedino treba paziti kod bubrežnih bolesnika i onih koji imaju uznapredovali giht da uzimaju namirnice s niskim udjelom purina uključujući i one biljnog podrijetla. Kod njih se prvenstvo u liječenju daje farmakološkim metodama, a ne dijetoterapiji (Jakše i sur., 2019).

### **3. EKSPERIMENTALNI DIO**

#### **3.1. ISPITANICI**

U eksperimentalni dio ovog istraživanja bilo je uključeno 136 pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 koji su bili hospitalizirani u Dnevnoj bolnici Zavoda za endokrinologiju, šećernu bolest i bolesti metabolizma Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu. Od ukupno 136 ispitanika veći dio su činile žene (51,5 %) nego muškarci (48,5 %). Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine s obzirom na razinu urata u krvi. Od ukupno 136 osoba, 28 je imalo povećanu razinu urata u krvi, a 108 normalnu razinu urata u krvi. Prosječna dob ispitanika bila je 61 godina.

Za svakog ispitanika prikupljeni su sociodemografski podaci (dob i spol), učinjena antropometrijska mjerenja (tjelesna visina, tjelesna masa i opseg struka), biokemijske pretrage te su im kvalitativnim upitnikom procijenjene prehrambene navike kojim je utvrđen unos namirnica koje su povezna s povišenom razinom urata u krvi.

## 3.2. METODA RADA

Prikupljanje podataka imalo je za primarni cilj istražiti povezanost između šećerne bolesti tipa 2, povišene razine urata u krvi te načina prehrane ispitanika. Podaci su prikupljeni putem kvalitativnog upitnika, biokemijskih i antropometrijskih mjerenja.

### 3.2.1. Antropometrijska mjerenja i biokemijski parametri

Ispitanicima su u Dnevnoj bolnici Dubrava obavljena antropometrijska mjerenja koja su uključivala mjerenje tjelesne visine, tjelesne mase, opsega struka, te izračun indeksa tjelesne mase. Visina je mjerena stadiometrom na vagi M130, TTM Zagreb, bez obuće, na ravnoj i čvrstoj podlozi uz točnost od 0,5 cm. Noge ispitanika morale su biti jedna uz drugu dok pete dodiruju mjernu skalu, tijelo uspravno, ramena opuštena, a glava u položaju tzv. frankfurtske horizontale (Lee i Nieman, 2003). Tjelesna masa mjerena je vagom Digitron JIK-6CAB u trenutnoj odjeći i bez obuće, s rukama ispruženima uz tijelo uz točnost od 100 g. Opseg struka mjereno je neelastičnom mjernom vrpcom na najvišoj točki kostiju kuka. Stupanj uhranjenosti definiran je prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO). Indeks tjelesne mase ( $\text{kg m}^{-2}$ ) računao se kao tjelesna masa pacijenta izražena u kilogramima (kg) podijeljena s kvadratom visine pacijenta izraženim u metrima kvadratnim ( $\text{m}^2$ ) (WHO, 2004).

Svim su ispitanicima natašte iz uzorka venske krvi napravljene laboratorijske pretrage u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničke bolnice Dubrava. Izmjerena im je razina urata u krvi, glikirani hemoglobin, glukoza, sistolički i dijastolički tlak, trigliceridi, LDL, HDL i ukupni kolesterol. Za ovo istraživanje promatrani parametri bili su razina glukoze i urata u krvi.

### 3.2.2. Upitnik o učestalosti konzumacije hrane i pića

Prehrambene navike pacijenata bile su određene na temelju podataka prikupljenih metodom intervjua nekvantitativnim modificiranim upitnikom o učestalosti konzumacije pojedinih namirnica (FFQ, eng. *Food Frequency Questionnaire*) u proteklih 12 mjeseci. Modificirani NHANES (eng. *National Health and Nutrition Examination Survey*) upitnik prilagođen je oboljelima od šećerne bolesti, od 139 izdvojeno je 41 pitanje iz upitnika. Za potrebe ovog istraživanja iskorišteno je 15 pitanja koja su se odnosila na namirnice i pića koja su povezana s razinom urata u ljudskom organizmu. Pitanja su bila podijeljena u 8 različitih skupina, s obzirom na vrstu namirnice: 1. tekućine, 2. kruh, tijesto i kolači, 3. povrće, 4. meso i riba, 5. mliječni proizvodi i jaja, 6. masnoće, 7. orašasti plodovi i 8. začini. Na svako pitanje bilo je moguće zaokružiti jedan odgovor. Odgovori su bili ponuđeni prema učestalosti konzumacije od nikada, 1 mjesечно ili manje, 1-2 puta tjedno, 1 dnevno, 2–3 puta dnevno. Upitnikom su se htjele istražiti prehrambene navike pacijenata u proteklih 12 mjeseci te iz tih podataka vidjeti postoji li povezanost između konzumacije određenih namirnica i razine urata u krvi.

### 3.2.3. Statističke metode

Svi prikupljeni podaci obrađeni su u MS Excel programu (Microsoft, USA) i u statističkom programu IBM SPSS Statistics v. 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Antropometrijski, biokemijski i drugi sociodemografski parametri (dob) prikazani su u obliku srednje vrijednosti  $\pm$  standardne devijacije (SD). Razlika u antropometrijskim i biokemijskim parametrima između osoba s povišenim i normalnim uratima utvrđena je t-testom, a odgovori na pitanje o prehrambenim navikama između ovih skupina utvrđena je Mann-Whitneyjevim U-testom. Pri statističkoj obradi podataka o učestalosti konzumacije pojedinih namirnica svakom od ponuđenih odgovora dodijenjen je broj od 0 do 4, pri čemu je 0 označavala najmanju učestalost (nikad) a broju 4 najveću učestalost (2–3 puta dnevno). Odgovori o učestalosti konzumacije pojedinih namirnica prikazani su i s obzirom na frekvenciju odgovora, u obliku postotka.

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

Podaci o ispitanicima prikupljeni su upitnikom o prehrambenim navikama ispitanika, antropometrijskim mjerenjima, laboratorijskim pretragama te je zabilježena dob i spol ispitanika. Podaci su obrađeni kako bi se mogla prikazati povezanost šećerne bolesti tipa 2, načina prehrane te povišene razine urata u krvi kod osoba sa šećernom bolešću tipa 2. Cilj je bio pronaći povezanost između učestalosti konzumacije hrane i pića s antropometrijskim, socio-demografskim i biokemijskim parametrima ispitanika. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine, na one s povišenim razinama urata u krvi i na one s normalnom razinom urata u krvi. Za te dvije skupine statistički su obrađeni rezultati te su u radu prikazani tablicama i grafičkim slikama. Opća obilježja (spol i dob) s obzirom na razinu urata u krvi prikazani su tablicom 1, a antropometrijski parametri s obzirom na razinu urata tablicom 2 te slikom 2 i 3. Biokemijski parametri s obzirom na razinu urata u krvi prikazani su tablicom 3. Podaci dobiveni kvalitativnim upitnikom o učestalosti konzumacije hrane i pića prikazani su tablicom 4 te slikama od 4 do 18.

#### 4.1. OPĆA OBILJEŽJA ISPITANIKA

U istraživanju je sudjelovalo 136 ispitanika (tablica 1) od kojih je 70 ispitanika (51,5 %) ženskog, a 66 ispitanika (48,5 %) muškog spola. Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine, na one koji imaju povišenu razinu urata u krvi te na drugu skupinu s referentnim vrijednostima urata u krvi. Od ukupnog broja ispitanika 28 osoba bilo je u skupini s povišenim uratima, 13 muškaraca i 15 žena, a 108 s normalnom razinom urata u krvi, 53 muškarca i 55 žena. U Republici Hrvatskoj prevalencija hiperuricemije iznosi 13,9 % opće populacije sa statistički značajno većom zastupljenošću kod muškaraca u odnosu na žene (26 % u odnosu na 6 %) (Butković, 2016). Istraživanje provedeno u SAD-u pokazalo je da hiperuricemija više pogađa muškarce nego žene (Gurkirpal i sur., 2019). Razlog tome mogu biti spolni hormoni. Ženski spolni hormon estrogen povećava izlučivanje mokraćne kiseline putem bubrega te smanjuje tubularnu reapsorpciju urata (Antón i sur., 1986). Naše istraživanje nije potvrdilo takve rezultate. Razlog tome može biti jer su ispitanici bili ljudi iznad 50 godina, uključujući i žene, a kod žena se u menopauzi razina estrogena smanjuje te gubi svoj učinak na smanjenje razine urata u krvi (Zitt i sur., 2020). Prosječna dob ispitanika s povišenim uratima bila je  $61 \pm 10$ , a kod osoba s referentnim uratima  $61 \pm 11$ . Nije utvrđena statistički značajna razlika između ispitanika s obzirom na dob ( $p > 0,05$ ).

Tablica 1. Opis ispitanika s obzirom na spol i dob

Ispitanici	Broj (n)	N (%)	Spol (n)		Dob godine ( $\bar{x} \pm SD$ )	p- vrijednost (za dob)
			muški	ženski		
Osobe s normalnim uratima	108	79	53	55	$61 \pm 10$	0,960
Osobe s povišenim uratima	28	21	13	15	$61 \pm 11$	
Ukupno	136	100	66	70	$61 \pm 10$	

#### 4.2. ANTROPOMETRIJSKA OBILJEŽJA ISPITANIKA

Rezultati mjerenja antropometrijskih parametara prikazani su u tablici 2. Srednja vrijednost tjelesne mase kod ispitanika s povišenim uratima iznosi  $98,0 \pm 13,3$  kg, a kod ispitanika s referentnom razinom urata je  $85,7 \pm 19,0$  kg. Utvrđena je statistički značajna razlika ispitanika s obzirom na tjelesnu masu ( $p < 0,001$ ). Epidemiološko istraživanje o metaboličkom sindromu pokazalo je da je povećana razina mokraćne kiseline povezana s indeksom tjelesne mase, opsegom struka i dislipidemijom i zato hiperuricemiju povezujemo s poremećajima koji utječu na pretilost kod ljudi (Ali i sur., 2018). Pretilost je jedan od glavnih globalnih problema koja naglo raste u svijetu. Pretilost ima brojne štetne učinke na zdravlje te time nanosi veliku štetu u zdravstvu (Zhang i sur., 2014). Istraživanja provedena u azijskim zemljama kao što su Kina, Japan, Indija, Pakistan, Irak i Bangladeš također su dokazala značajnu povezanost između pretilosti i povećane razine urata u krvi (Ali i sur., 2018). Pretilost je povezana s nizom poremećaja i bolesti kao što su šećerna bolest, hipertenzija i povećana razina mokraćne kiseline u krvi (Kabra i Kanwar, 2016).

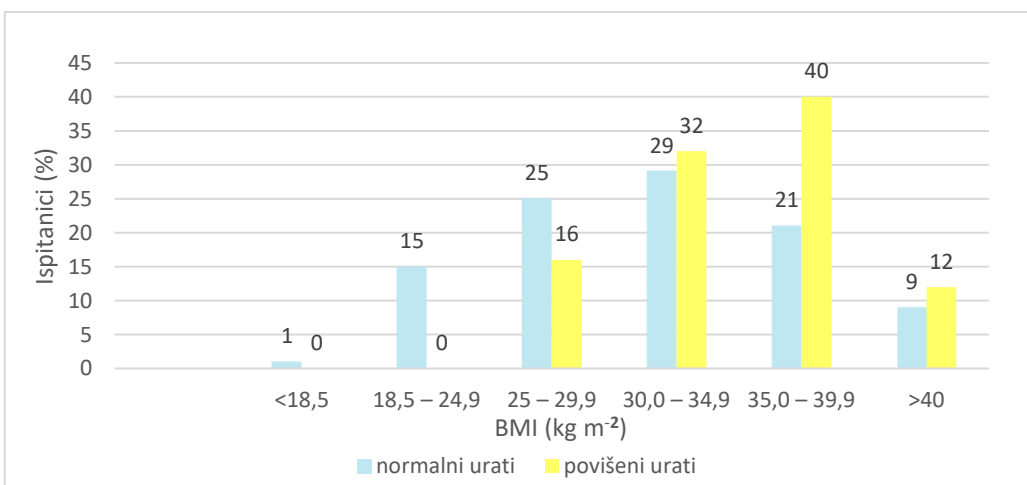
Tablica 2. Antropometrijski parametri ispitanika s obzirom na razinu urata u krvi

Antropometrijski parametri	Povišeni urati		Normalni urati		p-vrijednost
	N	$\bar{x} \pm SD$	N	$\bar{x} \pm SD$	
Tjelesna masa (kg)	26	$98,0 \pm 13,3$	101	$85,7 \pm 19,0$	$< 0,001$
Visina (cm)	27	$164,2 \pm 19,5$	97	$166,6 \pm 9,9$	0,542
ITM ( $\text{kg m}^{-2}$ )	25	$34,7 \pm 4,0$	99	$30,7 \pm 6,4$	$< 0,001$
Opseg struka (cm)	22	$114 \pm 10$	83	$104 \pm 14$	$< 0,001$



Prosječan indeks tjelesne mase kod osoba s povišenim uratima iznosi  $34,7 \pm 4,0 \text{ kg m}^{-2}$  dok kod osoba s referentnom razinom urata iznosi  $30,7 \pm 6,4 \text{ kg m}^{-2}$ . Utvrđena je statistički značajna razlika između ispitanika s obzirom na indeks tjelesne mase ( $p < 0,001$ ). Meta-analiza od 10 prospektivnih studija u koju je bilo uključeno 215 739 ispitanika od kojih je 27 944 bolovalo od gihta pokazala je da svako povećanje indeksa tjelesne mase od  $5 \text{ kg m}^{-2}$  povećava rizik za pojavu gihta od 55 % (Gong i sur., 2020). Povećan unos energije, pogotovo iz masti može dovesti do pretilosti ili centralne pretilosti. Hiperuricemija se stoga povezuje s pretilošću i povećanim indeksom tjelesne mase (Liu i sur., 2020).

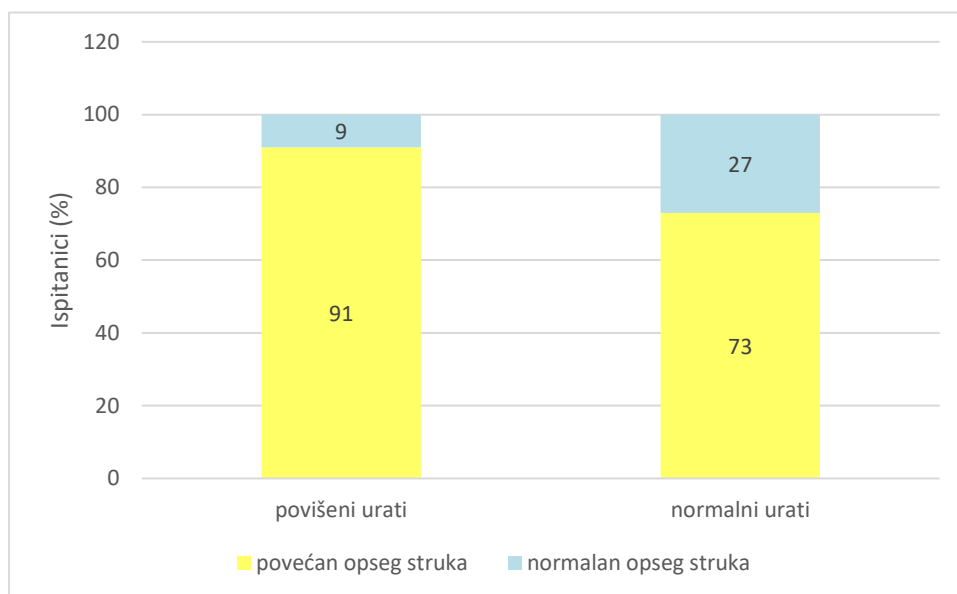
Na slici 2 prikazan je udio ispitanika podijeljenih u kategorije prema stupnju uhranjenosti s obzirom na indeks tjelesne mase. Među ispitanicima s povišenom razinom urata nema pothranjenih osoba niti onih s normalnom tjelesnom masom. Osobe s povišenom razinom urata najzastupljenije su kod pretilosti drugog stupnja s 40 %, dok su osobe s normalnom razinom urata najzastupljenije kod osoba s prekomjernom tjelesnom masom s 25 %.



Slika 2. Raspodjela ispitanika s obzirom na stupanj uhranjenosti (n=124) i razinu urata

Slika 3 prikazuje usporedbu vrijednosti opsega struka kod pacijenata s normalnom i povišenom razinom urata. Prema klasifikaciji rizika od metaboličkih komplikacija debljine s obzirom na opseg struka izdane od Svjetske zdravstvene organizacije, znatno povećan rizik imaju muškarci s

opsegom struka većim od 102 cm i žene opsega većeg od 88 cm. Prema toj podjeli 91 % ispitanika s povišenom razinom urata te 73 % ispitanika s normalnom razinom urata nalaze se u skupini s povećanim rizikom razvoja komplikacija. Ispod granice rizika nalazi se 9 % ispitanika s povišenom razinom urata te 27 % ispitanika s normalnom razinom urata. Ispitanici s povišenom razinom urata imaju srednju vrijednost opsega struka od  $114 \pm 10$  cm, značajno višu od ispitanika s normalnom razinom urata koji imaju srednju vrijednost opsega struka od  $104 \pm 14$  cm ( $p < 0,001$ ).



Slika 3. Raspodjela ispitanika s obzirom na opseg struka i razinu urata

Presječno istraživanje iz 2018. godine također je pokazalo povezanost između povećanog opsega struka i povišene razine urata u krvi (Ali i sur., 2018). Iako postoji povezanost između pretilosti i hiperuricemije u ovim istraživanjima, mehanizam kojim se razina urata povećava kod pretilih ljudi nije do kraja istražen i poznat.

Pretpostavka je da abdominalni tip debljine utječe na povećanu razinu urata povećanom proizvodnjom i slabim izlučivanjem urata putem bubrega (Matsuura i sur., 1998). Abdominalno masno tkivo nakupljanjem uzrokuje povećani protok slobodnih masnih kiselina u jetrenu portalnu venu što stimulira sintezu triglicerida te to dovodi do aktivacije sinteze mokraćne kiseline (Ali i sur., 2018). Također visceralna pretilost povećava razinu faktora nekroze tumora- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) te smanjuje razinu adiponektina što dovodi do smanjenog izlučivanja mokraćne kiseline putem bubrega (Poletto i sur., 2011). Centralna pretilost stimulans je za povećanu razinu inzulina u plazmi koji također može povećati rizik od hiperuricemije (Liu i sur., 2018).

#### 4.3. BIOKEMIJSKA OBILJEŽJA ISPITANIKA

U tablici 3 prikazani su rezultati laboratorijskih nalaza ispitanika. Podijeljeni su prema razini urata u krvi na one koji imaju povišenu razinu urata u krvi, za muškarce  $>420 \mu\text{mol L}^{-1}$ , a za žene  $>360 \mu\text{mol L}^{-1}$  te na one koji imaju normalnu razinu urata u krvi. Rezultati su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Srednja vrijednost za osobe s povišenim uratima iznosi  $458,8 \pm 73,6 \mu\text{mol L}^{-1}$ , a kod osoba s normalnom razinom urata iznosi  $275,2 \pm 71,6 \mu\text{mol L}^{-1}$ . Izmjerene su im i razine HbA1c, glukoze, triglicerida, LDL-a, HDL-a i ukupnog kolesterola u krvi te im je izmjeren sistolički i dijastolički krvni tlak. Međutim za sve ove parametre osim urata u krvi nije utvrđena statistički značajna razlika. Povišeni krvni tlak ili hipertenzija prema europskom društvu za hipertenziju (ESH) definira se uz sistolički arterijski tlak od 140 mmHg i više, te dijastolički tlak od 90 mmHg. Grupa ispitanika s povišenim uratima bila je svrstana u kategoriju osoba s visoko normalnim krvnim tlakom. Ovo istraživanje nije pokazalo značajnu statističku razliku između osoba s povišenim i normalnim uratima s obzirom na hipertenziju. Međutim, brojna istraživanja su pokazala povezanost hiperuricemije i hipertenzije. NHANES studija (*National Health and Nutrition Examination Survey*) koja se provodila u periodu od 1999. do 2002. godine, pokazala je povezanost povišenih urata u odraslih osoba s prehipertenzijom (sistolički tlak 120-139 mmHg ili dijastolički tlak 80-89 mmHg), neovisno o pušenju, indeksu tjelesne mase (ITM), šećernoj bolesti, bubrežnoj funkciji i drugim čimbenicima (Syamala i Shankar, 2007). Međusoban utjecaj hiperuricemije na pojavu hipertenzije može se objasniti prooksidativnim djelovanjem mokraćne kiseline u povišenim razinama u unutarstaničnom prostoru. Ako hiperuricemija traje duži period može dovesti do mikrožilnih ozljeda što za posljedicu može imati povišenje krvnog tlaka (Douglas

i sur., 2019). Iz te povezanosti proizlazi izravna povezanost u kojem povišena razina urata pridonosi razvoju hipertenzije (Car, 2012).

Iako ovim istraživanjem nije uočena statistički značajna razlika u razinama LDL/HDL kolesterola, ukupnog kolesterola i triglicerida kod osoba s normalnim uratima i povišenim uratima u krvi, brojna istraživanja su pokazala povezanost hiperuricemije i dislipidemije. Kliničko istraživanje provedeno s 3518 ispitanika pokazalo je da je povećana razina urata u krvi povezana s povećanom razinom triglicerida i masnom jetrom neovisno o metaboličkom sindromu i pretilosti (Keenan i sur., 2012). Drugo istraživanje pokazalo je da povećana razina urata utječe na povećanje razine LDL kolesterola, triglicerida i ukupnog kolesterola te dovodi do sniženja razine HDL-a u krvi (Peng i sur., 2015). Iako je mokraćna kiselina antioksidans, kod ljudi koji boluju od dislipidemije ponaša se kao prooksidans i uzrokuje oksidaciju lipoproteina što dovodi do nastanka plakova (Edwards, 2009). Možemo zaključiti da je povećana koncentracija mokraćne kiseline povezana s razvojem hipertenzije, šećerne bolesti i kardiovaskularnih bolesti. Međutim kako većina pacijenata uz hiperuricemiju ima i druge komorbiditete teško je istaknuti ulogu same mokraćne kiseline, a ne uzeti u obzir i druge komorbiditete.

Tablica 3. Prosječne vrijednosti biokemijskih parametara ispitanika s obzirom na razinu urata ( $\bar{x} \pm SD$ )

Biokemijski parametri	Povišeni urati		Normalni urati		p-vrijednost
	N	$\bar{x} \pm SD$	N	$\bar{x} \pm SD$	
Urati ( $\mu\text{mol L}^{-1}$ )	28	$458,8 \pm 73,6$	107	$275,2 \pm 71,6$	< 0,001
HbA <sub>1c</sub> (%)	28	$8,8 \pm 2,1$	105	$9,7 \pm 8,0$	0,575
Glukoza ( $\text{mmol L}^{-1}$ )	28	$10,6 \pm 5,2$	107	$10,8 \pm 4,1$	0,827
Sistolički tlak (mmHg)	23	$137 \pm 17$	86	$134 \pm 17$	0,537
Dijastolički tlak (mmHg)	23	$83 \pm 7$	86	$82 \pm 10$	0,717
Trigliceridi ( $\text{mmol L}^{-1}$ )	28	$3,2 \pm 2,4$	107	$4,1 \pm 19,3$	0,812
LDL ( $\text{mmol L}^{-1}$ )	28	$4,4 \pm 8,6$	107	$2,9 \pm 1,0$	0,382
HDL ( $\text{mmol L}^{-1}$ )	28	$1,1 \pm 0,3$	107	$1,2 \pm 0,3$	0,118
Kolesterol ukupni ( $\text{mmol L}^{-1}$ )	28	$5,0 \pm 1,2$	107	$5,0 \pm 1,2$	0,944

#### 4.4. PREHRAMBENE NAVIKE ISPITANIKA

Prehrambene navike pacijenata ispitivane su pomoću kvalitativnog upitnika o učestalosti konzumacije hrane i pića. Genetika, način života i prehrana su čimbenici odgovorni za pojavu hiperuricemije (Liu i sur., 2018).

Prikupljeni podaci o prehrambenim navikama prikazani su tablicom 4. Sva pitanja su se odnosila namirnice koje su pozitivno povezane s hiperuricemijom. Ni za jedno pitanje nije utvrđena statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) u prehrambenim navikama između skupine s povišenim uratima u odnosu na skupinu s normalnim uratima. Međutim, brojna istraživanja pokazala su da je konzumacija namirnica bogatih purinima kao što je crveno meso i morska hrana povezano s pojavom hiperuricemije i gihta (Singh i sur., 2011). Učestalost konzumacije, način termičke obrade namirnice, biodostupnost, vrsta purina koja je zastupljena u namirnici, prisutnost hrane biljnog podrijetla te način života mijenjanju način na koji purini iz prehrane utječu na razinu mokraćne kiseline (Boštjan i sur., 2019). Iz toga možemo zaključiti da na povezanost prehrane i hiperuricemije utječe mnogo čimbenika.

Tablica 4. Razlike u prehrambenim navikama između ispitanika s obzirom na razinu urata u krvi

PITANJE	RAZINA URATA	PR	p-vrijednost*
1. Koliko ste često konzumirali voćne sokove (kupovni sokovi poput Voćko, Jucy, i sl.)?	Povišeni urati	58,88	0,129
	Normalni urati	71,00	
2. Koliko ste često konzumirali sirupe za razrjeđivanje?	Povišeni urati	76,14	0,198
	Normalni urati	66,52	
3. Koliko ste često konzumirali bezalkoholna gazirana pića?	Povišeni urati	70,71	0,724
	Normalni urati	67,93	
4. Koliko ste često konzumirali pivo, alkoholno ili bezalkoholno?	Povišeni urati.	75,32	0,248
	Normalni urati	66,73	
5. Koliko ste često konzumirali vino?	Povišeni urati	70,93	0,693
	Normalni urati	67,87	
7. Koliko ste često konzumirali kavu, s kofeinom ili bez kofeina?	Povišeni urati	69,38	0,756
	Normalni urati	67,00	
17. Koliko ste često konzumirali pureće i pileće hladne nereske (poput šunke)?	Povišeni urati	71,05	0,620
	Normalni urati	67,20	
18. Koliko ste često konzumirali ostale hladne nereske (poput kobasica, salama i sl.)?	Povišeni urati	65,93	0,681
	Normalni urati	69,17	
19. Koliko ste često konzumirali hrenovke?	Povišeni urati	75,88	0,233
	Normalni urati	66,59	

20. Koliko ste često konzumirali paštetu?	Povišeni urati	70,91	0,579
	Normalni urati	66,6	
21. Koliko ste često konzumirali kobasice (poput kranjske i sl.)?	Povišeni urati	66,61	0,986
	Normalni urati	66,47	
22. Koliko ste često konzumirali slaninu?	Povišeni urati	68,93	0,693
	Normalni urati	65,88	
23. Koliko ste često konzumirali crveno meso?	Povišeni urati	61,00	0,270
	Normalni urati	69,22	
27. Koliko ste često konzumirali svježi sir?	Povišeni urati	74,55	0,325
	Normalni urati	66,93	
28. Koliko ste često konzumirali tvrdi sir?	Povišeni urati	64,32	0,551
	Normalni urati	68,96	

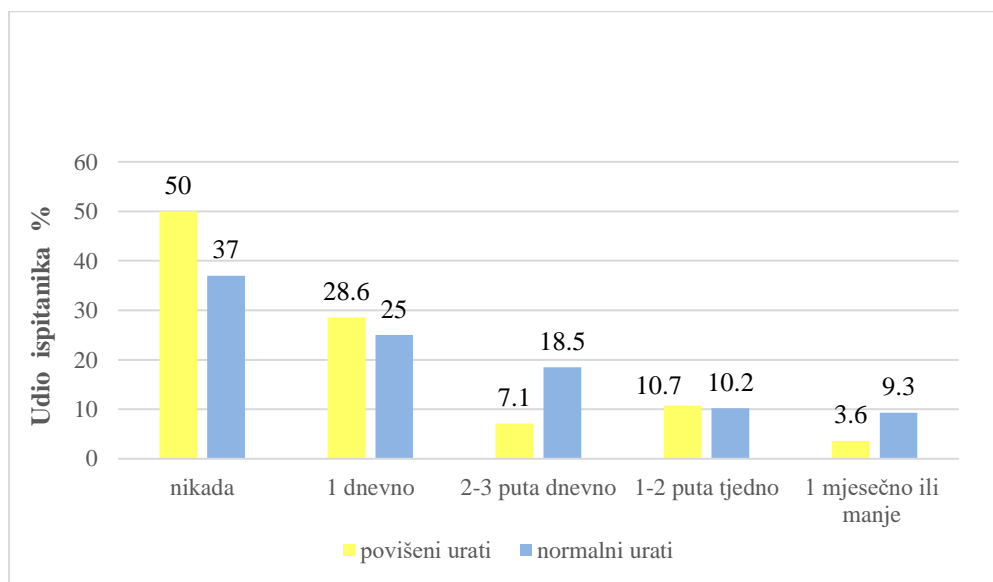
*PR- prosječni rang, \* p-vrijednost (Mann-Whitneyjev U-test)*

#### 4.4.1. Učestalost konzumacije voćnih sokova, sirupa za razrjeđivanje i bezalkoholnih gaziranih pića

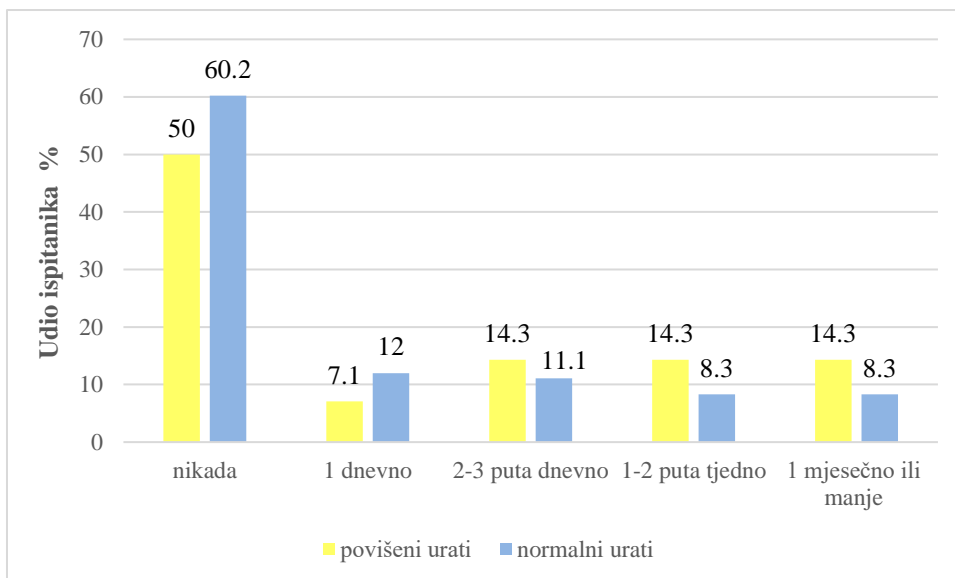
Kada se promatrala učestalost konzumacije voćnih sokova, sirupa za razrjeđivanje te bezalkoholnih gaziranih pića (slika 4, 5 i 6) između ispitanika s povišenim i normalnim uratima nije uočena statistički značajna razlika u unosu niti jednog od tri pića. Međutim istraživanje koje je provela NHANES studija pokazalo je da postoji povezanost između bezalkoholnih gaziranih napitaka i hiperuricemije, ali ne postoji povezanost hiperuricemije i unosa svježih voćnih sokova. Razlog tome može biti jer svježi voćni sokovi sadrže antioksidanse uključujući vitamin C i karotenoide koji povećavaju izlučivanje urata te smanjuju štetan učinak povećane razine fruktoze (Gao i sur., 2007). Na slici 5 možemo vidjeti da veći udio ispitanika s povišenim uratima češće konzumira sok za razrjeđivanje od osoba s normalnim uratima, a razliku vidimo i u tablici 4. Isti zaključak možemo donijeti ako gledamo sliku 6 koja se odnosi na učestalost konzumacije bezalkoholnih gaziranih pića gdje veći postotak osoba s povišenim uratima češće konzumira ta pića u odnosu na osobe s normalnim uratima. Međutim ni za ova pitanja ne postoji statistički značajna razlika u odgovorima. Međutim ova pića su nam važna u liječenju i kontroli hiperuricemije jer obiluju glukozno-fruktoznim sirupima koja uzrokuju pojačanu proizvodnju urata te mogu dovesti do hiperuricemije što je već prije navedeno u teorijskom dijelu ovog rada. Brojne presječne studije dokazale su povezanost između gaziranih bezalkoholnih pića i povećane razine urata u krvi (Meneses i sur., 2014; Zgaga i sur., 2012; Bomback i sur., 2010; Choi i sur., 2008).



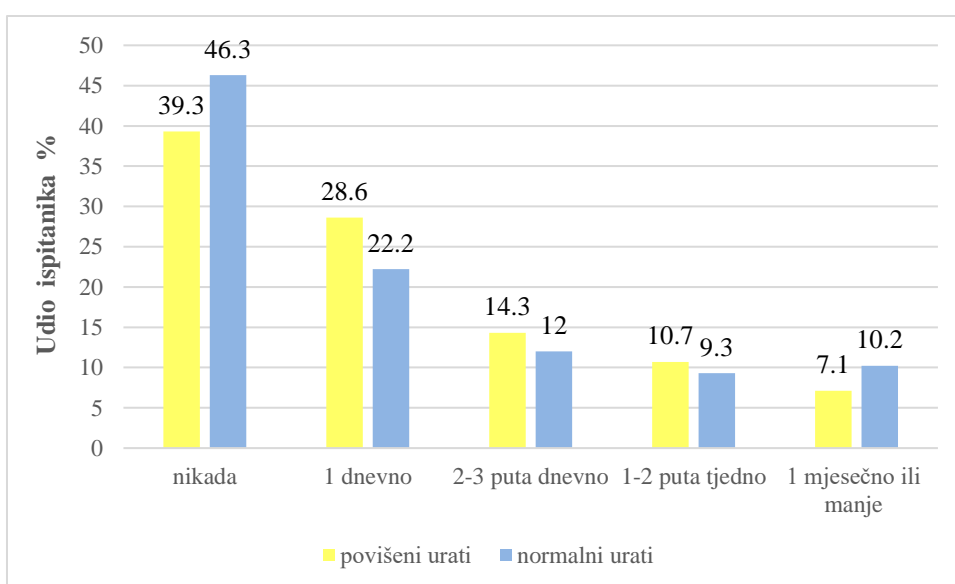
Istraživanje koje je provela NHANES studija nije pokazalo povezanost između unesene fruktoze i rizika od hiperuricemije iz čega se može zaključiti da je bitan prehrambeni izvor fruktoze te će se ovisno o vrsti namirnice koja sadrži fruktozu (voće, voćni sok, bezalkoholni napitak, sirup za razrjeđivanje, bombon...) mijenjati razina urata u krvi. Naime nije problem fruktoza iz voća, već glukozno - fruktozni sirupi (Ayoub-Charette i sur., 2019). Razlog zašto fruktoza utječe na pojavu hiperuricemije mogu biti metabolički poremećaji koje uzrokuje povećana razina fruktoze. Naime, povećani unos fruktoze može stimulirati sintezu dugolančanih masnih kiselina i uzrokovati pojavu hipertrigliceridemije te povećati inzulinsku rezistenciju, a hipertrigliceridemija i inzulinska rezistencija su povezane s povećanom razinom mokraćne kiseline (Gao i sur., 2007). Buduća istraživanja trebala bi više pažnje posvetiti prehrambenom izvoru fruktoze i riziku od hiperuricemije te bi se također kod ispitivanja unosa pića koja obiluju fruktozom, pogotovo glukozno – fruktoznim sirupima, trebalo detaljnije ispitati koja je to točno vrsta napitka te u kojoj količini je osobe koje boluju od hiperuricemije konzumiraju.



Slika 4. Učestalost konzumacije voćnih sokova među ispitanicima s povišenim uratima (n=28) i normalnim uratima (n=108)



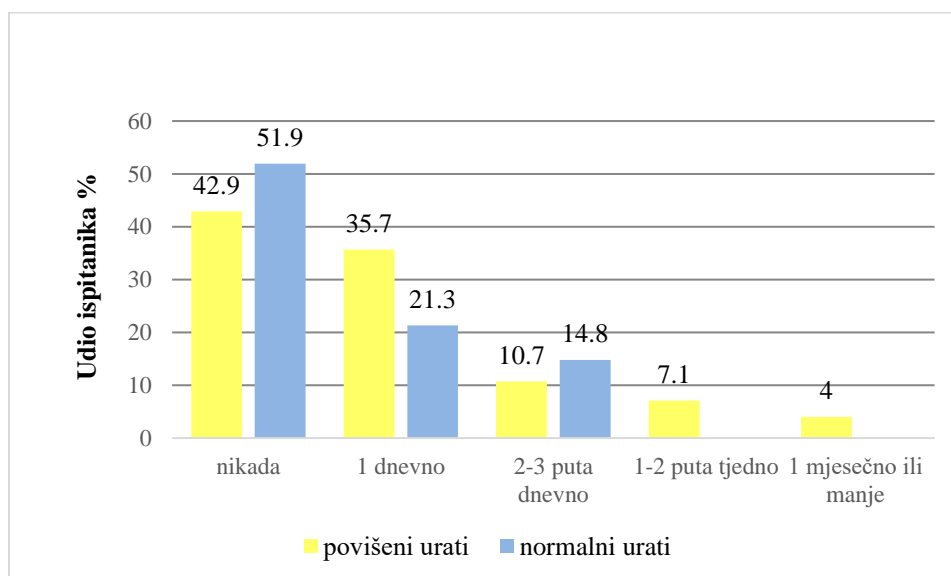
Slika 5. Učestalost konzumacije sirupa za razrjeđivanje među ispitanicima s povišenim uratima (n=28) i normalnim uratima (n=108)



Slika 6. Učestalost konzumacije bezalkoholnih gaziranih pića među ispitanicima s povišenim uratima (n=28) i normalnim uratima (n=108)

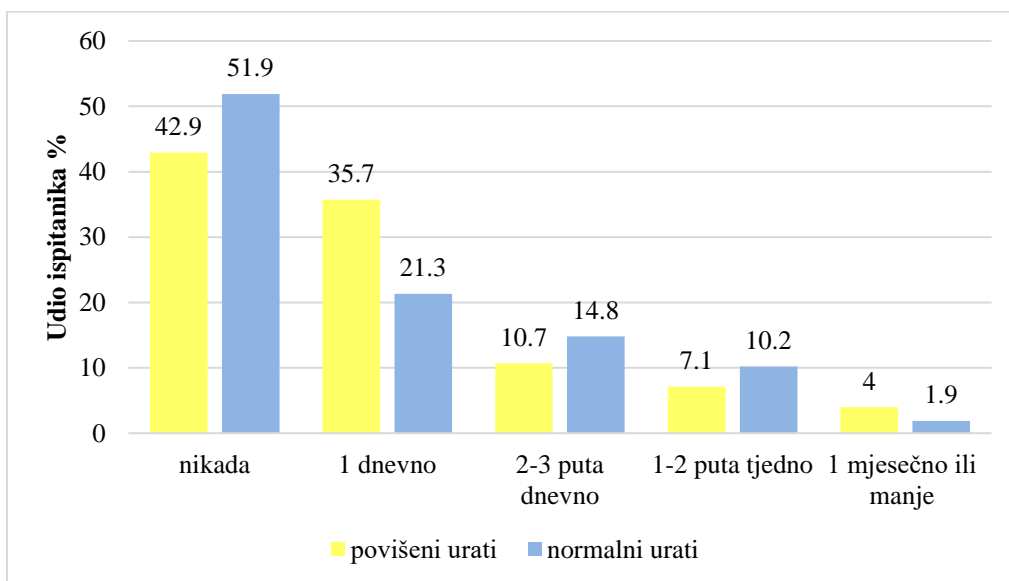
#### 4.4.2. Učestalost konzumacije piva i vina

Kada se statistički usporedio unos piva kod osoba s povišenim i normalnim uratima nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti unosa (slika 7). Istraživanje provedeno u Finskoj s 2062 većinom zdravih ispitanika pokazalo je da umjerena konzumacija alkohola, manja od 40 grama etanola na dan dovodi do veće koncentracije mokraćne kiseline kod muškaraca, za razliku od žena i ispitanika koji nisu konzumirali alkohol (Alatalo i sur., 2009). Drugo istraživanje koje su proveli Choi i Curhan na uzorku od 14363 ispitanika iz Sjedinjenih Američkih Država pokazalo je da povećan unos piva dovodi do povećane koncentracije mokraćne kiseline u krvi. Pivo je piće koje sadrži najveću razinu purina i to gvanozina koji se lako apsorbira (Choi i Curhan, 2004). Zato se pivo kao piće treba izbjegavati kod osoba s hiperuricemijom, jer samo pivo može dovesti do povećane količine mokraćne kiseline.



Slika 7. Učestalost konzumacije piva, alkoholnih i bezalkoholnih, među ispitanicima s povišenim uratima (n=28) i normalnim uratima (n=108)

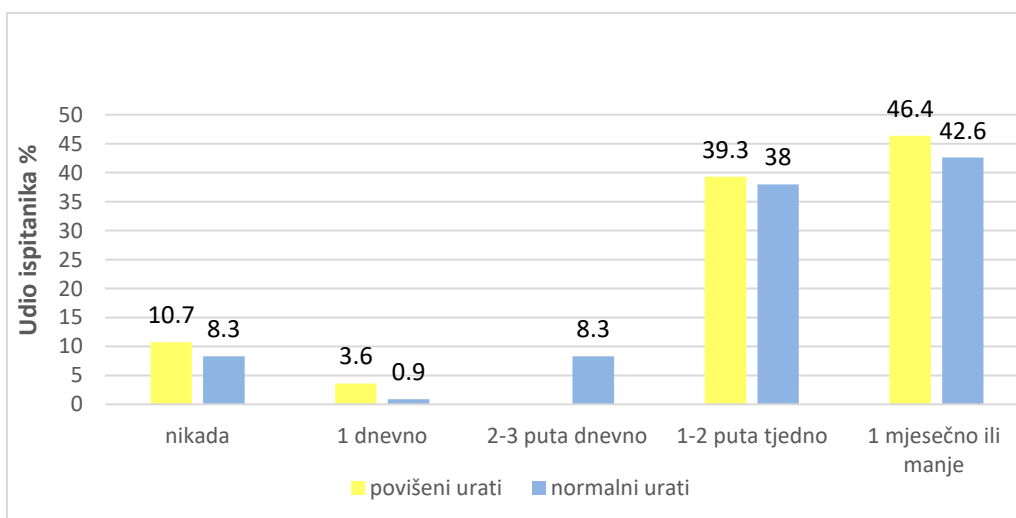
Na slici 8 možemo vidjeti da nema značajne razlike u učestalosti konzumacije vina između osoba s normalnim uratima i osoba koje imaju povišene urate. Etanol kojeg vino sadrži uzrokuje hiperuricemiju, ali samo kada se uzima velika količina alkohola tijekom duljeg perioda i to ne treba miješati s akutnim povećanjem urata u krvi nakon konzumacije umjerene količine vina (Boban i Modun, 2010). Oralni unos etanola kojeg čovjek unese kada popije 2-3 dL crnog vina ne uzrokuje porast mokraćne kiseline u krvi najmanje 3 sata (Modun i sur., 2008). Istraživanje koje su proveli Choi i Curhan na uzorku od 14 363 ispitanika iz Sjedinjenih Američkih Država pokazalo je da umjeren unos vina neće dovesti do povećane koncentracije mokraćne kiseline u krvi. Razlog tome mogu biti nealkoholne komponente u vinu kao što su antioksidansi polifenoli koji svojim djelovanjem sprečavaju povišenje razine mokraćne kiseline na račun etanola iz vina (Choi i Curhan, 2004). Osim učestalosti bilo bi dobro da smo u ovom istraživanju ispitali i količinu vina koju su ispitanici konzumirali, jer vidimo da je količina konzumiranog vina bitna kod hiperuricemije.



Slika 8. Učestalost konzumacije vina među ispitanicima s povišenim uratima (n=28) i normalnim uratima (n=108)

#### 4.4.3. Učestalost konzumacije kave

Slika 9 prikazuje usporedbu unosa kave s kofeinom ili bez kofeina kod osoba s povišenim i normalnim uratima u krvi. Statistički nije utvrđena značajna razlika u učestalosti unosa kave kod ove dvije skupine ispitanika. Istraživanje koje su proveli Choi i Curhan na 14314 američkog stanovništva pokazalo je da je konzumacija kave povezana s nižom razinom urata i učestalošću pojave hiperuricemije. Ove rezultate pokazale su kava s kofeinom i kava bez kofeina. Tako da su zaključili da kofein nije zaslužan za ovaj učinak, već druge komponente iz kave. Pretpostavili su da na smanjenje razine urata u krvi utječu antioksidansi iz kave kao što je fenolna kiselina (klorogenična kiselina) koja poboljšava osjetljivost inzulina te time smanjuje inzulinsku rezistenciju. Naime pošto postoji jaka povezanost između inzulinske rezistencije i hiperuricemije tako što inzulin smanjuje bubrežno izlučivanje urata, smanjena inzulinska rezistencija i razina inzulina koja se povezuje s konzumacijom kave može rezultirati smanjenom razinom urata u krvi (Choi i Curhan, 2007). Nadalje, učinak kave na razinu urata može ovisiti i o ksantinu kojeg sadrži beskofeinska kava te on inhibira ksantin oksidazu što dovodi do smanjenja razine urata u krvi (Kiyoharai sur., 1999). Nasuprot rezultatima istraživanja Choi i Curhan (2007), meta-analiza 11 studija, koju su proveli Zhang i sur. (2016), pokazala je da prema standardnoj srednjoj vrijednosti ne postoji razlika u razini mokraćne kiseline kod osoba s najvećim i najnižim unosom kave. Također standardna srednja vrijednost nije pokazala povezanost između unosa kave i smanjenja hiperuricemije, ali je pokazala povezanost između povećanog unosa kave i smanjenja rizika od pojave gihta (Zhang i sur., 2016).

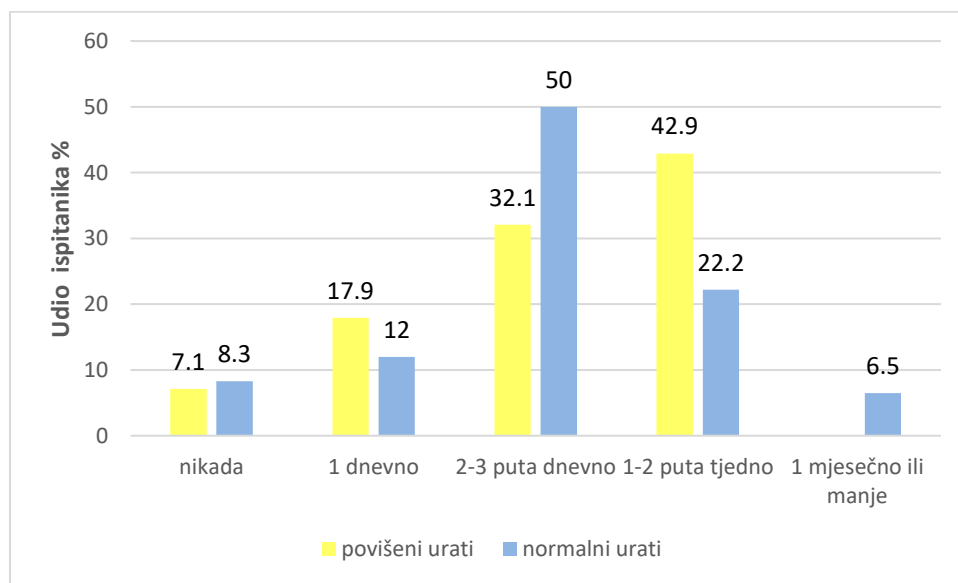


Slika 9. Učestalost konzumacije kave s kofeinom ili bez kofeina među ispitanicima s povišenim uratima (n=28) i normalnim uratima (n=106)

#### 4.4.4. Učestalost konzumacije mesa i mesnih prerađevina

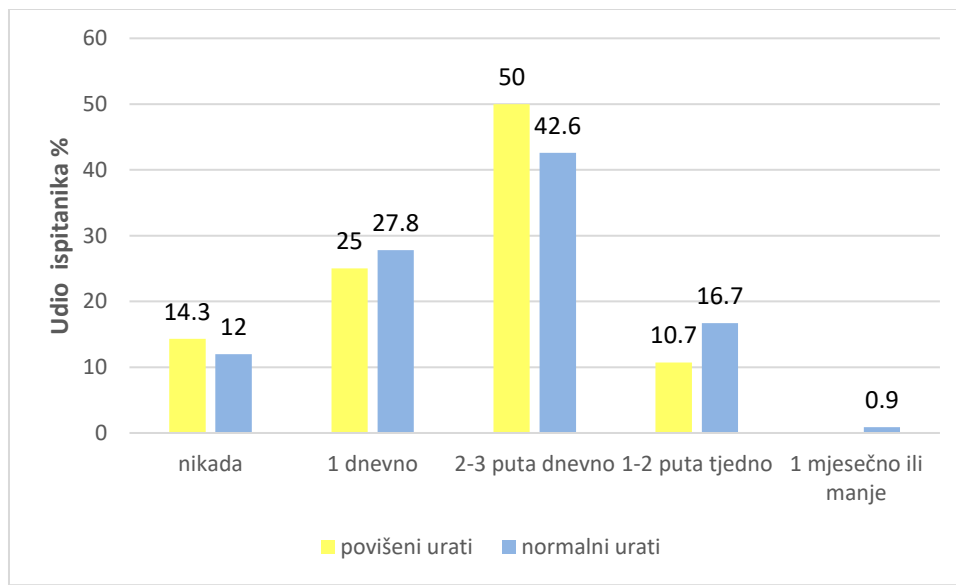
Povezanost konzumacije mesa i mesnih prerađevina prikazana je na slikama 10, 11, 12, 13, 14, 15 i 16. Iako se povećana razina urata u krvi povezuje s povećanim unosom mesa i mesnih proizvoda (Zhang i sur., 2012) ovo istraživanje nije pokazalo statistički značajnu razliku u učestalosti konzumacije ovih proizvoda između osoba s normalnim i povišenim uratima. Uzrok tome može biti jer se nije gledala količina mesa koju ispitanici konzumiraju već samo učestalost konzumacije. U istraživanju koje je provedeno na 3978 muškaraca srednjih godina iz Šangaja dokazano je da je unos proteina životinjskog podrijetla povezan s pojavom hiperuricemijom, međutim nije pronađena povezanost između ukupnog unosa proteina i hiperuricemije (Villegas, i sur., 2012), čime možemo potvrditi navod iz teorijskog dijela ovog rada u kojem je navedeno da na porast urata u krvi utječe podrijetlo purina iz namirnice. Zanimljivo je da prehrana bogata proteinima koji su izvor purina dovodi su povećanog izlučivanja mokraćne kiseline te može dovesti do smanjenja razine urata u krvi.

Međutim konzumacija crvenog mesa, pogotovo prženog, najčešće je povezana sa životnim stilom koji uključuje smanjenu tjelesnu aktivnost te može dovesti do abdominalne pretilosti za koju je dokazano da utječe na povećanu razinu urata u krvi (Zhang i sur., 2012).

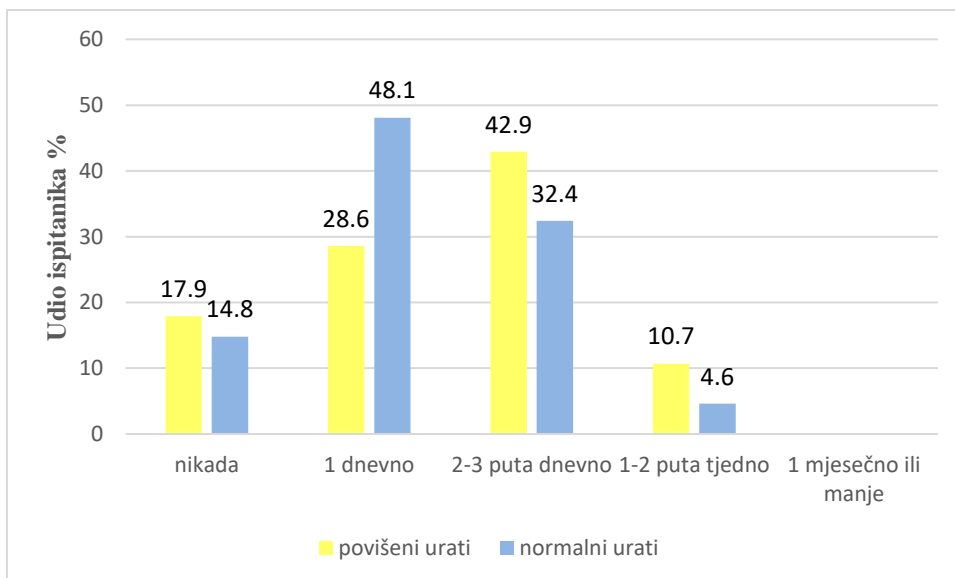


Slika 10. Učestalost konzumacije purećih i pilećih hladnih narezaka (poput šunke) među ispitanicima s povišenim uratima (n=28) i normalnim uratima (n=107)

Na slici 10 možemo vidjeti da 50 % ispitanika s normalnim uratima jede hladne narezke 2 – 3 puta dnevno što nikako nije u skladu s dijabetičkom prehranom koja za dijetu od 1700 kcal preporučuje 7 mesnih jedinica, međutim ne savjetuje se da tu budu samo prerađene mesne namirnice i meso već u tu skupinu spadaju jaja, tvrdi sir, svježi (posni) sir i riba kao što je pastrva (Martinis i Lasić, 2019). Također slične rezultate možemo vidjeti na slici 11 gdje 50 % ispitanika s povišenim uratima konzumira kobasice i salamu 2 – 3 puta dnevno.

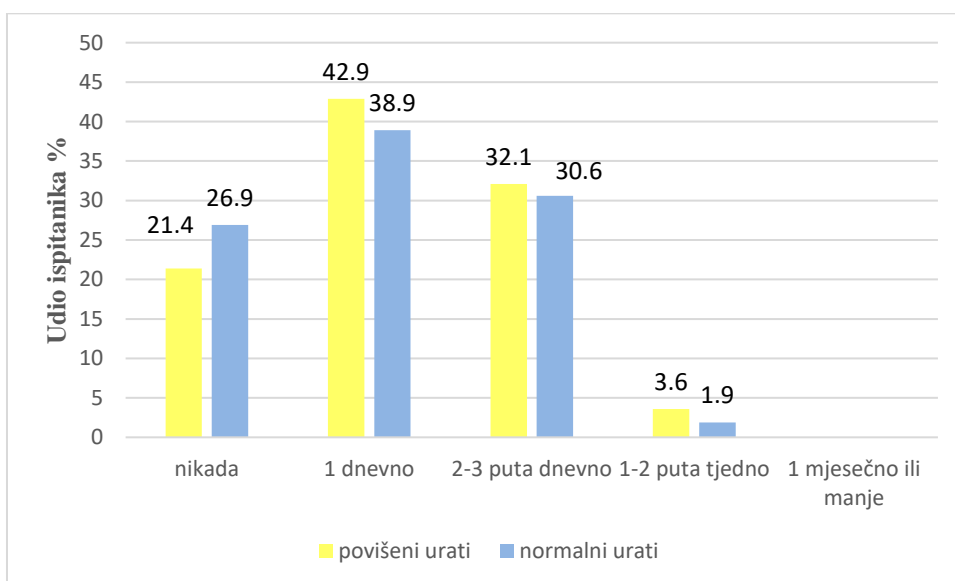


Slika 11. Učestalost konzumacije ostalih hladnih narezaka (kobasica, salama i sl.) među ispitanicima s povišenim uratima (n=28) i normalnim uratima (n=108)



Slika 12. Učestalost konzumacije hrenovki među ispitanicima s povišenim uratima (n=28) i normalnim uratima (n=108)

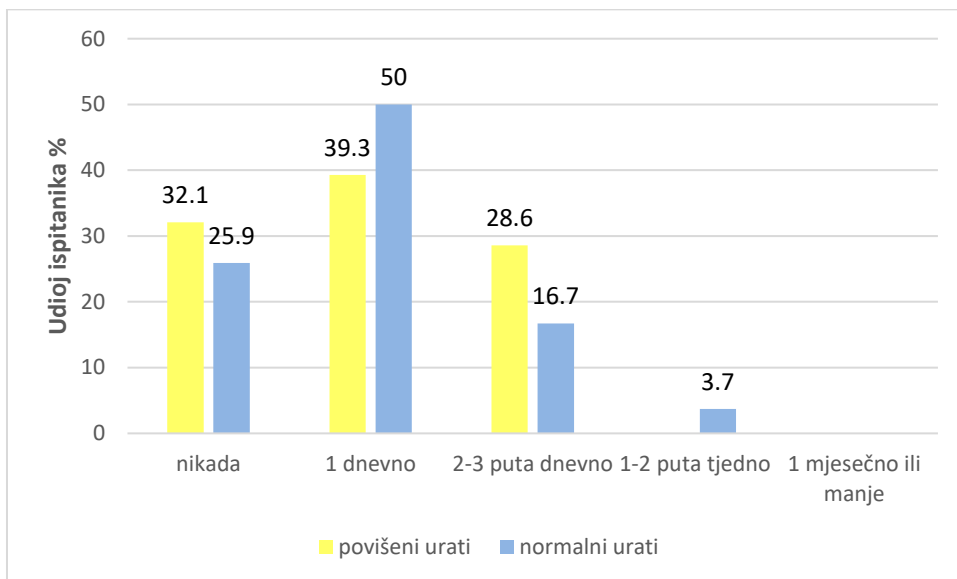
Na slici 12 vidimo da 42,9 % ispitanika konzumira hrenovke 2-3 puta dnevno, međutim kod dijabetičke prehrane nije preporučljivo unositi hrenovke jer imaju visoku energetska, a nisku nutritivnu vrijednost. Sve je više dokaza da veća potrošnja procesiranog mesa može povećati rizik od šećerne bolesti. Meta-analiza sedam studija zaključila je da svakodnevni unos procesiranog mesa povećava rizik od šećerne bolesti tipa 2 za 19 % (Aune i sur., 2009).



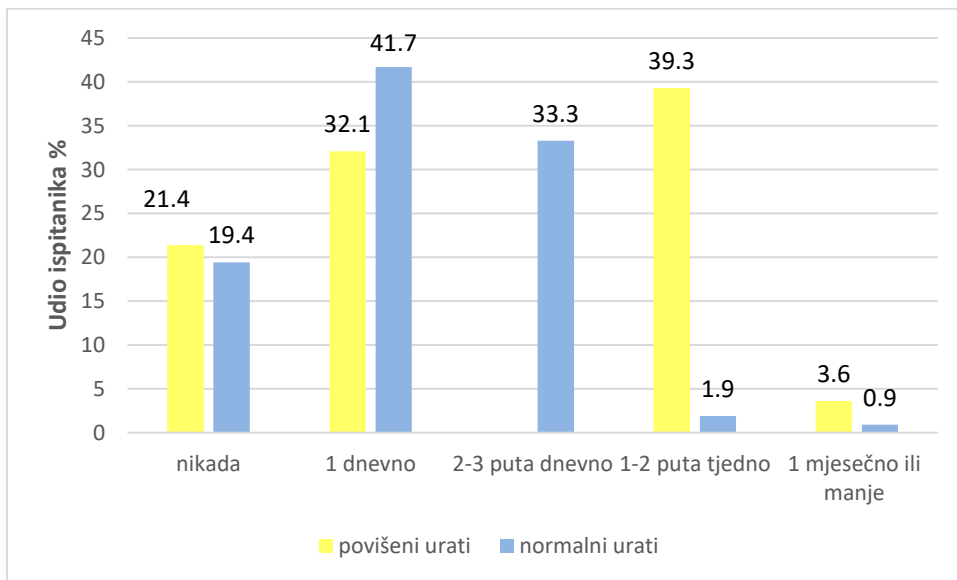
Slika 13. Učestalost konzumacije paštete među ispitanicima s povišenim uratima (n=28) i normalnim uratima (n=106)



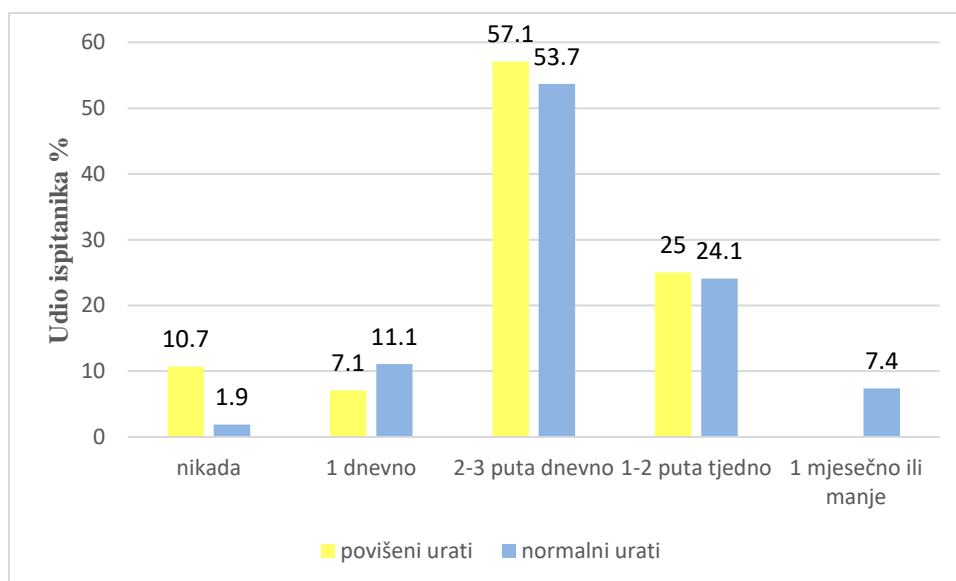
Iznenadjuće je da 42,9 % ispitanika s povišenim uratima sa slike 13 konzumira paštetu jednom tjedno iako je ta namirnica zabranjena kod osoba s povišenim uratima.



Slika 14. Učestalost konzumacije kobasica (poput kranjske i sl.) među ispitanicima s povišenim uratima (n=28) i normalnim uratima (n=104)



Slika 15. Učestalost konzumacije slanine među ispitanicima s povišenim uratima (n=27) i normalnim uratima (n=105)

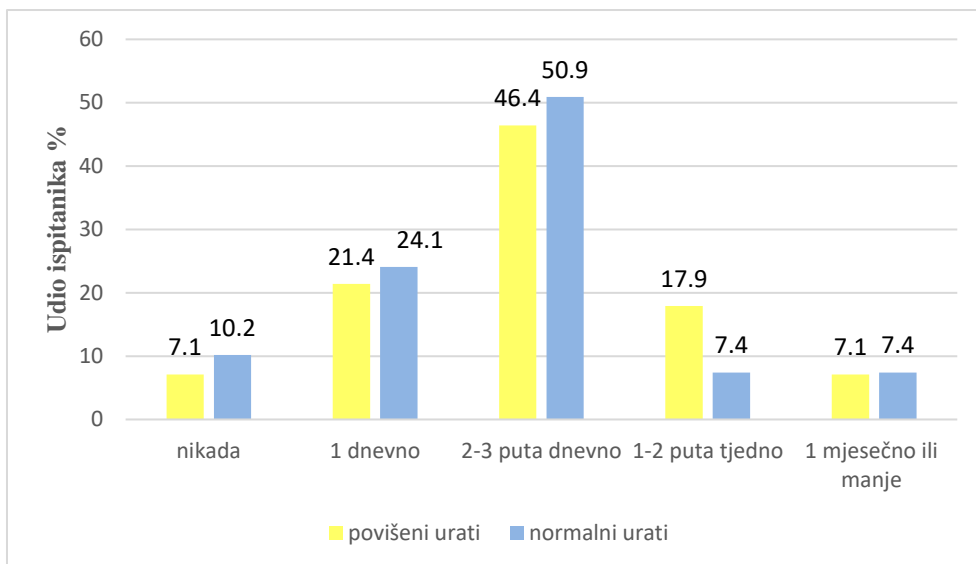


Slika 16. Učestalost konzumacije crvenog mesa među ispitanicima s povišenim uratima (n=28) i normalnim uratima (n=106)

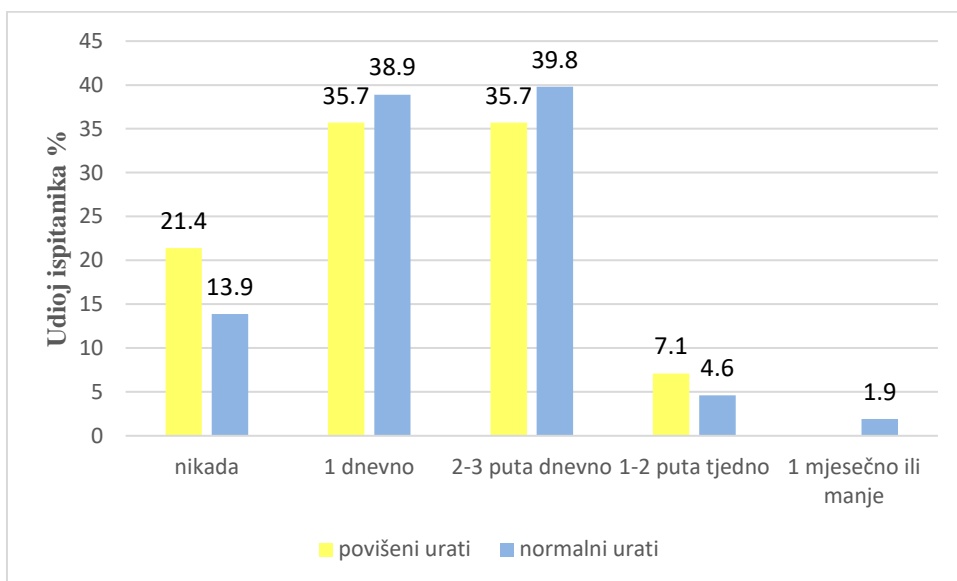
Na slici 16 vidimo da 50 % ispitanika obje skupine unosi crveno meso 2 - 3 puta dnevno. To je zabrinjavajuće jer svakodnevna konzumacija crvenog mesa može dovesti do povećanog rizika za razvoj šećerne bolesti tipa 2. ADA smjernice ističu prednosti mediteranske prehrane u osoba sa šećernom bolešću, prema kojoj bi crveno meso trebalo ograničiti na manje od 2 serviranja, a mesne preradevine na jedno ili manje serviranja tjedno (ADA, 2019). Istraživanje iz Španjolske koje je provedeno sa 18527 ispitanika pokazalo je da konzumacija bilo koje vrste mesa u količini većoj od 3 porcije na dan (jedna porcija sadržavala je od 100 do 150 grama mesa) dovodi do povećanog rizika od razvoja šećerne bolesti (Mari-Sanchis i sur., 2016).

#### 4.4.5. Učestalost konzumacije mliječnih proizvoda

Na slikama 17 i 18 prikazana je učestalost unosa mliječnih proizvoda (svježeg i tvrdog sira) kod obje skupine ispitanika. Kao i za prethodne odgovore nije uočena statistički značajna razlika u unosu ovih namirnica. Međutim zanimljivo je da najveći udio ispitanika iz obje skupine navodi da konzumiraju svježi sir čak 2-3 puta na dan. Što bi značilo da kod prosječnog dijabetičkog jelovnika od 1700 kcal, kod kojeg je preporuka da se unosi 7 jedinica mesa i zamjene, kod ovih ispitanika skoro polovinu unosa zauzima svježi sir, što nije poželjno već bi bilo bolje uvrstiti druge namirnice iz skupine mesa i zamjene kako bi se održala raznolikost namirnica u jednom danu (Martinić i Lasić, 2019). Brojna istraživanja pokazala su pozitivan utjecaj konzumacije mliječnih proizvoda sa smanjenim udjelom masti na smanjenje razine urata u krvi (Beydoun i sur., 2018). Utjecaj mliječnih proizvoda primijećen je i u istraživanju kojeg su proveli Schmidt i sur. (2018) sa ispitanicima s različitim obrascem prehrane te je primijećeno da veganska prehrana, kod koje izostaje konzumacija mliječnih proizvoda, dovodi do više slučajeva hiperuricemije nego vegetarijanska prehrana ili morska prehrana, pogotovo među muškarcima. Predloženo je par sastojaka iz mlijeka koji bi mogli biti zaslužni za taj učinak, a to su: orotična kiselina, kazein i laktoalbumin koji povećavaju izlučivanje urata putem bubrega. Također se spominje i vitamin D i kalcij iz mlijeka, te niski sadržaj purina (Schmidt i sur., 2018). Prosječno istraživanje kojeg su proveli Mena-Sánchez i sur. (2020), sa 6329 pretilih muškaraca koji su bolovali od metaboličkog sindroma uključujući i hiperuricemiju, upitnikom o učestalosti konzumacije mliječnih proizvoda došli su do zaključka da punomasni mliječni proizvodi te fermentirani mliječni proizvodi, uključujući i jogurt, nisu povezani s hiperuricemijom, dok je ukupno veća konzumacija mliječnih proizvoda kao što je mlijeko, niskomasni mliječni proizvodi, niskomasni jogurt i sir povezana s nižim rizikom od hiperuricemije (Mena-Sánchez i sur., 2020). Pretpostavljam da bi bolje rezultate dobili da smo gledali unos mliječnih proizvoda sa smanjenim udjelom masti, a ne tvrdog sira i svježeg sira koji sadrže veći udio zasićenih masnih kiselina.



Slika 17. Učestalost konzumacije svježeg sira među ispitanicima s povišenim uratima (n=28) i normalnim uratima (n=108)



Slika 18. Učestalost konzumacije tvrdog sira među ispitanicima s povišenim uratima (n=28) i normalnim uratima (n=108)

Ovo istraživanje imalo je i određena ograničenja. Jedno od njih bio je mali broj ispitanika u skupini s povišenim uratima, njih 28 u odnosu na 108 ispitanika s normalnim uratima u krvi. Nadalje, za ispitivanje unosa namirnica koje utječu na razinu urata u krvi nije korišten adekvatan upitnik. Naime kvalitativni upitnik o učestalosti konzumacije hrane i pića nije mogao dati točan uvid u količinu konzumiranih namirnica već samo u učestalost konzumacije. Bilo bi dobro da se kod ispitivanja utjecaja prehrambenih navika na razinu urata u krvi koristi dijetetička metoda koja sadrži i kvantitativni dio kao što je dnevnik prehrane, kako bi se dobio uvid u cjelokupni obrazac prehrane ispitanika i tako vidio cijeli spektar namirnica koje ispitanici konzumiraju i u kojoj količini, a ne samo podaci o pojedinim namirnicama i njihovoj učestalosti konzumacije koje smo dobili kvalitativnim upitnikom.

## 5. ZAKLJUČCI

U istraživanju koje je provedeno s ciljem utvrđivanja razlika u rezultatima između osoba oboljelih od šećerne bolesti s povišenim i normalnim razinama urata u krvi s obzirom na podatke dobivene kvalitativnim upitnikom o učestalosti konzumacije hrane i pića te antropometrijskim, socio-demografskim i biokemijskim parametrima možemo zaključiti:

1. Statistički značajno viši ( $p < 0,001$ ) indeks tjelesne mase utvrđen je u osoba s povišenim uratima ( $34,7 \pm 4,0 \text{ kg m}^{-2}$ ) u odnosu na osobe s normalnim uratima ( $30,7 \pm 6,4 \text{ kg m}^{-2}$ ). Nadalje, utvrđen je i statistički značajno viši ( $p < 0,001$ ) opseg struka u osoba s povišenim uratima ( $114 \pm 10 \text{ cm}$ ) u odnosu na osobe s normalnim uratima ( $104 \pm 14 \text{ cm}$ ). S obzirom na to da povećani indeks tjelesne mase te opseg struka mogu dovesti do hiperuricemije pacijenti bi trebali smanjiti tjelesnu masu, povećanom tjelesnom aktivnošću te promjenom prehrambenih navika.
2. Gledajući biokemijske parametre kod ispitanika s obzirom na razinu urata u krvi nije utvrđena statistički značajna razlika niti za jedan od promatranih biokemijskih parametara ( $p > 0,05$ ).
3. S obzirom na razinu urata u krvi između ispitanika nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti konzumacije određenih skupina namirnica ( $p > 0,05$ ). Kako bi došlo do smanjenja razine urata u krvi i regulacije šećerne bolesti ispitanici bi se trebali držati prehrambenih smjernica koje su dobili u Dnevnoj bolnici KB Dubrava. Prvenstveno se to odnosi na dijabetičku prehranu kod koje je bitan unos točnog broja jedinica određene skupine namirnica u jednom obroku te pripaziti na količinu unosa namirnica koje dovode do povećane razine urata u krvi kao što su crveno meso i mesne prerađevine, pivo te proizvodi bogati prerađenom fruktozom poput zaslađenih bezalkoholnih pića i slatkiša.

## 6. LITERATURA

ADA (2019) Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. ADA- American Diabetes Association. <<https://care.diabetesjournals.org>> Pristupljeno 23. siječnja 2021.

Ali, N., Perveen, R., Rahman, S., Mahmood, S., Rahman, S., Islam, S., Haque, T., Sumon, A., H., Kathak, R., R., Molla, N., H., Islam, F., Mohanto, N., C., Nurunnabi, S., M., Ahmed, S., Rahman, M. (2018) Prevalence of hyperuricemia and the relationship between serum uric acid and obesity: A study on Bangladeshi adults. *PloS. One.* **13**. doi: 10.1371/journal.pone.0206850

Ames, B., N., Cathcart, R., Schwiers, E., Hochstein, P. (1981) Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **78**, 6858-6862.

Antón, F., M., Puig, J., G., Ramos, T., González, P., Ordás, J. (1986) Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17  $\beta$  (E2) on the renal handling of urate. *Metabolism.* **35**, 343–348.

Asipu, A., Hayward, B., E., O'Reilly, J., Bonthron, D., T., (2003) Properties of normal and mutant recombinant human ketohexokinases and implications for the pathogenesis of essential fructosuria. *Diabetes* **52**, 2426–2432.

Ayoub-Charette, S., Liu, Q., Khan, T., A., Au-Yeung, F., Blanco-Mejia, S., de Souza, R., J., Wolever, T., M., Leiter, L., A., Kendall, C., Sievenpiper, J., L. (2019) Important food sources of fructose-containing sugars and incident gout: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open.* **9**. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024171

Aune, D., Ursin, G., Veierød, M.B. (2009) Meat consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia.* **52**:2277–2287.

Bešlić, A. (2016) Zdravstvena skrb djece oboljele od šećerne bolesti (završni rad), Sveučilište Sjever, Sveučilišni centar Varaždin, Varaždin.

Beydoun, M., A., Fanelli-Kuczmariski, M., T., Canas, J., A., Beydoun, H., A., Evans, M., K., Zonderman, A., B. (2018) Dietary factors are associated with serum uric acid trajectory differentially by race among urban adults. *Br. J. Nutr.* **120**, 935-945.

- Boban, M., Modun, D. (2010), Uric Acid and Antioxidant Effects of Wine. *Croat. Med. J.* **51**, 16-22.
- Bomback, A., S., Derebail, V., K., Shoham, D., A., Anderson, C., A., Steffen, L., M., Rosamond, W., D., Kshirsagar, A., V. (2010) Sugar-sweetened soda consumption, hyperuricemia, and kidney disease. *Kidney Int.* **77**, 609-616.
- Butković, M. (2016) Mokraćna kiselina kao mogući čimbenik rizika bolesti srca i bubrega. *Acta Med Croatica.* **70**, 233-239.
- Car, S. (2012) Serumska koncentracija mokraćne kiseline i ishod akutnog koronarnog sindroma. (doktorska disertacija), Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb.
- Chang, H., W., Lin, Y., W., Lin, M., H., Lan, Y., C., Wang, R., Y. (2019) Associations between urate-lowering therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* **14**. doi:10.1371/journal.pone.0210085
- Choi, H., K., Curhan, G. (2004) Beer, Liquor, and Wine Consumption and Serum Uric Acid Level: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis. Rheum.* **51**, 1023-1029.
- Choi, H., K., Curhan, G. (2007) Coffee, Tea, and Caffeine Consumption and Serum Uric Acid Level: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* **57**, 816 – 821
- Choi, H., K., Curhan., G. (2005) Gout: epidemiology and lifestyle choices. *Curr. Opin. Rheumatol.* **17**, 341–345.
- Choi, H., K., De Vera, M., A., Krishnan, E. Gout and the risk of the type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. (2008) *Rheumatology.* **47**, 1567–1570.
- Choi, H., K., Ford, E., S. (2008) Haemoglobin A1c, fasting glucose, serum C-peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels--the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Rheumatology (Oxford).* **47**, 713-717. doi: 10.1093/rheumatology/ken066
- Choi, J., W., Ford, E., S., Gao, X., Choi, H., K, (2008) Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* **59**, 109–116.



- Clifford, A., J., Riumallo, J., A., Young, V., R., Scrimshaw, N., S. (1976) Effect of oral purines on serum and urinary uric acid of normal, hyperuricemic and gouty humans. *J. Nutr.* **106**, 428–434.
- Cui, Y., Bu, H., Ma, X., Zhao, S., Li, X. Lu, S. (2016) The Relation between Serum Uric Acid and HbA1c Is Dependent upon Hyperinsulinemia in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Diabetes Res.*
- Culleton, B., F., Larson, M., G., Kannel, W., B., Levy, D. (1999) Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann. Intern. Med.* **131**, 7-13.
- Dehghan, A., Van Hoek, M., Sijbrands, E., J., Hofman, A., Witteman, J., C. (2008) High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* **31**, 361-362.
- Dokić, S. (2009) Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix.* **15**, 90-98.
- Edwards, N., L. (2009) The role of hyperuricemia in vascular disorders. *Curr. Opin. Rheumatol.* **21**, 132-137.
- Fam, A., G. (2002) Gout, diet, and the insulin resistance syndrome. *J. Rheumatol.* **29**, 1350-1355.
- Gao, X., Qi, L., Qiao, N., Choi, H., K., Curhan, G., Tucker, K., L., Ascherio, A. (2007) Intake of added sugar and sugar-sweetened drink and serum uric acid concentration in US men and women. *Hypertension.* **50**, 306–312.
- Ghadirian, P., Shatenstein, B., Verdy, M., Hamet, P. (1995) The influence of dairy products on plasma uric acid in women. *Eur. J. Epidemiol.* **11**, 275–281.
- Gong, M., Wen, S., Nguyen, T., Wang, C., Jin, J., Zhou, L. (2020) Converging Relationships of Obesity and Hyperuricemia with Special Reference to Metabolic Disorders and Plausible Therapeutic Implications. *Diabetes. Metab. Syndr. Obes.* **13**, 943-962.
- Guyton A.C., Hall J.E. (2017) *Medicinska fiziologija*, 13. izd., Medicinska naklada, Zagreb. str. 983-1000.
- Hafez, R., M., Abdel-Rahman, T., M., Naguib, R., M. (2017) Uric acid in plants and microorganisms: Biological applications and genetics - A review. *J. Adv. Res.* **8**, 475–486.

Hayden, M., R., Tyagi, S., C. (2004) Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutr. Metab.* **1**.

Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2020. Pristupljeno 27. 1. 2021. <<http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=41562>>.

Jakše, B., Jakše B., Pajek, M., Pajek, J. (2019) Uric Acid and Plant-Based Nutrition. *Nutrients.* **11**,1736.

Jašić, M., Mureškić, S., Selmanović, S., Bećirović, D., Cvrk, R. (2012) Nutritivni Tretman Gihta. *Hrana u zdravlju i bolesti.* **1**, 12-21.

Johnson, R., J., Bakris, G., L., Borghi, C., Chonchol, M., B., Feldman, D., Lanasa, M., A., Merriman, T., R., Moe, O., W., Mount, D., B., Sanchez Lozada, L., G. Stahl, E., Weiner, D., E., Chertow, M., G. (2018) Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney Dis.* **71**, 851–865.

Johnson, R., J., Perez-Pozo, S., E., Sautin, Y., Y., Manitius, J., Sanchez-Lozada, L., G., Feig, D., I., Shafiu, M., Segal, M., Glassock, R., J., Shimada, M., Roncal, C., Nakagawa, T. (2009) Hypothesis: Could Excessive Fructose Intake and Uric Acid Cause Type 2 Diabetes? *Endocr. Rev.* **30**, 96–116 .

Kaneko, K., Aoyagi, Y., Fukuuchi, T., Inazawa, K., Yamaoka, N. (2014) Total Purine and Purine Base Content of Common Foodstuffs for Facilitating Nutritional Therapy for Gout and Hyperuricemia. *Biol. Pharm. Bull.* **37**, 709-21.

Kanwar, G., Kabra, R. (2016) Serum uric acid level and obesity: *Int. J. Healthc. Sci.* **4**, 52–55.

Keenan, T., Blaha, M.,J., Nasir, K., Silverman, M.,G., Tota-Maharaj, R., Carvalho, J., A., Conceição, R., D., Blumenthal, R., S., Santos, R., D. ( 2012) Relation of uric acid to serum levels of high-sensitivity C-reactive protein, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol and to hepatic steatosis. *Am. J. Cardiol.* **110**, 1787-1792.

Kiyohara, C., Kono, S., Honjo, S., Todoroki, I., Sakurai, Y., Nishiwaki, M., Hamada, H., Nishikawa, H., Koga, H., Ogawa, S., Nakagawa, K. (1999)nInverse association between coffee

drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males. *Br. J. Nutr.* **82**, 125-130.

Lee, R.D., Nieman, D.C. (2003) *Nutritional Assessment*, 3. izd, McGraw-Hill Companies, Inc. New York.

Li, R., Yu, K., Li, C. (2018) Dietary factors and risk of gout and hyperuricemia: a meta-analysis and systematic review. *Pac. J. Clin. Nutr.* **27**, 1344-1356.

Lima, W., G., Martins-Santos, M., E., Chaves, V., E. (2015) Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism. *Biochimie.* **116**, 17-23.

Liu, F., Du, G., L., Song, N., Ma, Y., T., Li, X., M., Gao, X., M., Yang, Y., N. (2020) Hyperuricemia and its association with adiposity and dyslipidemia in Northwest China: results from cardiovascular risk survey in Xinjiang (CRS 2008-2012). *Lipids. Health. Dis.* **19**, doi: 10.1186/s12944-020-01211-z.

Lohr, J., W., Batuman, V. (2020) Hyperuricemia. <<https://emedicine.medscape.com>> Pristupljeno 30. studenog 2020.

Lv, Q., Meng, X., F., He, F., F., Chen, S., Su, H., Xiong, J., Gao, P., Tian, X., J., Liu, J., S., Zhu, Z., H., Huang, K., Zhang, C. (2013) High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* **8**. doi: 10.1371/journal.pone.0056864

Lyu, L., C., Hsu, C., Y., Yeh, C., Y., Lee, M., S., Huang, S., H., Chen, C., L. (2003) A case-control study of the association of diet and obesity with gout in Taiwan. *Am. J. Clin. Nutr.* **78**, 690–701.

Maenpaa, P., H., Raivio, K., O., Kekomaki, M., P. (1968) Liver adenine nucleotides: fructose-induced depletion and its effect on protein synthesis. *Science.* **161**:1253–1254.

Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratteri, S., Muscoli, C., Mollace, V. (2016) Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int. J. Cardiol.* **213**, 8–14.

Mari-Sanchis, A., Gea, A., Basterra-Gortari, F., J., Martinez-Gonzalez, M., A., Beunza, J., J., Bes-Rastrollo, M. (2016). Meat Consumption and Risk of Developing Type 2 Diabetes in the SUN Project: A Highly Educated Middle-Class Population. *PloS one*, **11**(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157990>

- Martinis, I., Lasić, M. (2019) Interna skripta za vježbe, Osnove dijabetološke metode.
- Matsuura, F., Yamashita, S., Nakamura, T., Nishida, M., Nozaki, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. (1998) Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism*. **47**, 929–933.
- Mei, C., L., Ge, J., B., Zou, H., J., Gao X. (2017) Multidisciplinary Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Hyperuricemia and Related Diseases. *Chin. Med. J.* **130**, 2473–2488.
- Mena-Sánchez, G., Babio, N., Becerra-Tomás, N., Martínez-González, M., Á., Díaz-López, A., Corella, D., Zomeño, M., D., Romaguera, D., Vioque, J., Alonso-Gómez, Á., M., Wärnberg, J., Martínez, J., A., Serra-Majem, L., Estruch, R., Bernal, R., Lapetra, J., Pintó, X., Tur, J., A., Lopez-Miranda, J., Cano-Ibáñez, N., Gaforio, J., J., Matía-Martín, P., Daimiel, L., Caro, J., L., L., Vidal, J., Vázquez, C., Ros, E., Arellano, A., G., Palau, A., Fernández-Carrión, R., Pérez-Vega, K., A., Morey, M-, de la Hera, M., G., Vaquero-Luna, J., Carmona-González, F., J., Abete, I., Álvarez-Pérez, J., Casas, R., Fernández-García, J., C., Santos-Lozano, J., M., Corbella, E., Sureda, A., Ruiz-Canela, M., Barragán, R., Goday, A., Martín, M., Altozano Rodado, M., C., Toledo, E., Fitó, M., Salas-Salvadó, J. (2020) Association between dairy product consumption and hyperuricemia in an elderly population with metabolic syndrome. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **30**, 214-222.
- Meneses, L., J., Denova-Gutiérrez, E., Castañón-Robles, S., Granados-García, V., Talavera, J., O., Rivera-Paredes, B., Huitrón-Bravo, G., G., Cervantes-Rodríguez, M., Quiterio-Trenado, M., Rudolph, S., E., Salmerón, J. (2014) Sweetened beverage consumption and the risk of hyperuricemia in Mexican adults: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. **14**, doi: 10.1186/1471-2458-14-445
- Messina, M., Messina, V., L., Chan, P., (2011) Soyfoods, hyperuricemia and gout: A review of the epidemiologic and clinical data. *Asia. Pac. J. Clin. Nutr.* **20**, 347–358.
- Modun, D., Music, I., Vukovic, J., Brizic, I., Katalinic, V., Obad, A., Palada, I., Dujic, Z., Boban, M. (2008) The increase in human plasma antioxidant capacity after red wine consumption is due to both plasma urate and wine polyphenol. *Atherosclerosis*. **197**, 250-256.

- Morris, J., Reed, N., K., (1978) Evidence that the severity of depletion of inorganic phosphate determines the severity of the disturbance of adenine nucleotide metabolism in the liver and renal cortex of the fructose-loaded rat. *J. Clin. Invest.* **61**:209–220.
- Nakagawa, T., Lanaspá, M., A., Johnson, R., J. (2019) The effects of fruit consumption in patients with hyperuricaemia or gout. *Rheumatology.* **58**:1133–1141.
- Pavlič-Renar, I. (2009) Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 1. *Medix.* **15**, 100-106.
- Peng, T., C., Wang, C., C., Kao, T., W., Chan, J., Y., Yang, Y., H., Chang, Y., W., Chen, W., L. (2015) Relationship between hyperuricemia and lipid profiles in US adults. *Biomed. Res. Int.* doi: 10.1155/2015/127596
- Perheentupa, J., Raivio, K. (1967) Fructose-induced hyperuricaemia. *Lancet.* **2**, 528–531.
- Poletto, J., Harima, H., A., Gouvea Ferreira, S., R., Gimeno, S., G., A. (2011) Hyperuricemia and associated factors: a cross-sectional study of Japanese Brazilians. *Cad. Saúde Pública.* **27**, 369-378. doi.org/10.1590/S0102-311X2011000200018
- Pušeljčić, S., Milas, V. (2009) Hiperuricemija i hipouricemija - klinički značaj, dijagnostički i terapijski postupci. *Paediatr. Croa.t* **53**, 178-185.
- Ragab, G., Elshahaly, M., Bardin, T. Gout: An old disease in new perspective. (2017) *J. Adv. Res.* **8**, 495-511.
- Sarwar, G., Brulé, D. (1991) Assessment of the uricogenic potential of processed foods based on the nature and quantity of dietary purines. *Prog. Food Nutr. Sci.* **15**, 159–181.
- Sayuti, K., Yenrina, R., Refdi, C., W., Fajri, P., Y. (2019) Adenine, Guanine, Xanthine and Hypoxanthine Content in Various Indonesian Foods. *Pak. J. Nutr.* **18**,260–263.
- Schlesinger, N. (2005) Dietary factors and hyperuricaemia. *Curr. Pharm. Des.* **11**, 4133–4138.
- Schmidt, J., A., Crowe, F., L., Appleby, P., N., Key, T., J., Travis, R., C. (2013) Serum uric acid concentrations in meat eaters, fish eaters, vegetarians and vegans: a cross-sectional analysis in the EPIC-Oxford cohort. *PLoS One.* **8**. doi: 10.1371/journal.pone.0056339
- Singh, J., A., Reddy, S., G., Kundukulam, J. (2011) Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr. Opin. Rheumatol.* **23**, 192-202.

Stewart, D., J., Langlois, V., Noone, D. (2019) Hyperuricemia an Hypertension: Links and Risks *Integr Blood Press Control*. **12**, 43–62.

Syamala, S., Li, J., Shankar, A. (2007) Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J Hypertens*. **25**, 1583-1589.

Štimjanin-Koldžo D., Alajbegović S. (2015) Priručnik o šećernoj bolesti kod djece za prosvjetne radnike i pedagoge

Villegas, R., Xiang, Y., B., Elasy, T., Xu, W., H., Cai, H., Cai, Q., Linton, M., R., Fazio, S., Zheng, W., Shu, X., O. (2012) Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: The Shanghai Men's Health Study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. **22**, 409–416.

World Health Organization. (2004) Body Mass Index - BMI, <  
<https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> > Pristupljeno 23. siječnja 2021.

Wu, X., Munzy, D., M., Lee, C., C., Caskey, C., T. (1992) Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J. Mol. Evol*. **34**, 78-84.

Xiong, Q., Liu, J., Xu, Y. (2019) Effects of Uric Acid on Diabetes Mellitus and Its Chronic Complications. *Int J Endocrinol*. doi:10.1155/2019/9691345

Xiong, Q., Liu, J., Xu, Y. (2019) Effects of Uric Acid on Diabetes Mellitus and Its Chronic Complications. *Int. J. Endocrinol*. doi: 10.1155/2019/9691345

Zgaga, L., Theodoratou, E., Kyle, J., Farrington, S., M., Agakov, F., Tenesa, A., Walker, M., McNeill, G. (2012) The Association of Dietary Intake of Purine-Rich Vegetables, Sugar-Sweetened Beverages and Dairy with Plasma Urate, in a Cross-Sectional Study. *PLoS. One*. doi: 10.1371/journal.pone.0038123

Zhang, J., Zhang, Y., Deng, W., Chen, B. (2014) Elevated serum uric acid is associated with angiotensinogen in obese patients with untreated hypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. **16**, 569–574.

Zhang, M., Chang, H., Gao, Y., Wang, X., Xu, W., Liu, D., Li, G., Huang, G. (2012) Major dietary patterns and risk of asymptomatic hyperuricemia in Chinese adults. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. **58**, 339–345.

Zhang, Y., Yang, T., Zeng, C., Wei, J., Li, H., Xiong, Y., L., Yang, Y., Ding, X., Lei, G. (2016) Is coffee consumption associated with a lower risk of hyperuricaemia or gout? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. **6**. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009809

Zitt, E., Fischer, A., Lhotta, K. et al. (2020) Sex- and age-specific variations, temporal trends and metabolic determinants of serum uric acid concentrations in a large population-based Austrian cohort. *Sci Rep* **10**, doi.org/10.1038/s41598-020-64587-z

Zjačić-Rotkvić, V., Katalinić, D., Berković, M. (2004) Metabolička inzulinska rezistencija i metabolizam purina. *Medicus*. **13**, 51-56.

## **Izjava o izvornosti**

*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.*

---

*Marija Farac*