

Status vitamina B12 i folata u pretilih pacijenata

Novosel, Ana

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

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:159:868493>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-28**



Repository / Repozitorij:

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



**Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam**

**Ana Novosel
0058220469**

**STATUS VITAMINA B₁₂ I FOLATA U PRETILIH PACIJENATA
ZAVRŠNI RAD**

Predmet: Osnove dijetoterapije

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

Zagreb, 2024.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam

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

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

Status vitamina B₁₂ i folata u pretilih pacijenata

Ana Novosel, 0058220469

Sažetak:

Pretilost je vrlo učestala bolest današnjice koja je povezana s nizom bolesti. Manjak mikronutrijenata i malnutricija mogu uzrokovati dodatne metaboličke poremećaje te pogoršati postojeće komplikacije pretilosti. Usprkos povećanom unosu energije u osoba s pretilosti, često se uočava malnutricija, stoga je cilj ovog rada bio ispitati nutritivni status s posebnim osvrtom na status vitamina B₁₂ i folata kod osoba s pretilosti. U istraživanju je sudjelovalo 105 ispitanika, čiji su antropometrijski i biokemijski podatci prikupljeni prilikom posjeta u endokrinološkoj ambulanti ili tijekom dnevne bolnice KBC Zagreb. Prosječni indeks tjelesne mase pacijenata iznosio je 43,4 kg/m² te je najviše ispitanika svrstano u III. stupanj pretilosti. Adekvatan status vitamina B₁₂ zabilježen je u 61 % pacijenata, dok je adekvatan status folne kiseline zabilježen kod 51 % ispitanika, te neadekvatan lipidni profil u većine ispitanika. Suplementaciju vitaminom B₁₂ koristilo je 20 %, a folnom kiselinom 11 % ispitanika. Ispitivanjem korelacija, uočena je slaba negativna povezanost folne kiseline u serumu i udjela ukupne tjelesne masne mase. S obzirom na rastući problem pretilosti, popratne komplikacije i prisutnost malnutricije, naglašava se važnost adekvatnog statusa vitamina B₁₂ i folata.

Ključne riječi: pretilost, malnutricija, vitamin B₁₂, folat

Rad sadrži: 34 stranica, 7 slika, 6 tablica, 55 literaturnih navoda, 0 priloga

Jezik izvornika: hrvatski

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

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

Komentor: nasl. doc. dr. sc. Martina Matovinović, dr.med. Klinički bolnički centar Zagreb

Pomoć pri izradi:

Datum obrane: 16. srpnja 2024.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Undergraduate thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Nutrition

Department of Food Quality Control
Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition

Status of vitamin B₁₂ and folate in obese patients

Ana Novosel, 0058220469

Abstract:

Obesity is a very common disease nowadays tied to various diseases. A deficiency of micronutrients and malnutrition can cause additional metabolic disorders and worsen existing complications of obesity. Despite the increased energy intake, malnutrition is often found in patients with obesity, thus, the aim of this work was to examine the nutritional status of vitamin B₁₂ and folate in patients with obesity. The study included 105 participants, whose anthropometrical and biochemical data were gathered during their visit to the endocrinology clinic or during hospital visits at KBC Zagreb. The average body mass index of the patients was 43,4 kg/m² and the majority of participants were classified as having a III. degree of obesity. The adequate status of vitamin B₁₂ is found in 61 % while the adequate status of folate is found in 51 % of participants, and the lipid profile is inadequate in most of the participants. Supplementation of vitamin B₁₂ was used by 20 % and folic acid by 11 % of the participants. By testing the correlations, it was spotted that there was a weak negative correlation between folic acid and the percentage of total fat mass. Given the growing problem of obesity, accompanying complications and the presence of malnutrition, the importance of adequate vitamin B₁₂ and folate status is emphasised.

Keywords: obesity, malnutrition, vitamin B₁₂, folate

Thesis contains: 34 pages, 7 figures, 6 tables, 55 references, 0 supplements

Original in: Croatian

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

Mentor: Martina Bituh, PhD, Associate Professor

Co-mentor: Martina Matovinović, MD, PhD, Assistant Professor, University Hospital Centre Zagreb

Technical support and assistance:

Thesis defended: July 16, 2024

Rad je napravljen u sklopu projekta - „Retrospektivna analiza podataka pretilih bolesnika koji su liječeni individualnim ili 5-dnevnim grupnim strukturiranim pristupom kroz dnevnu bolnicu” voditeljice nasl. doc. dr. sc. Martine Matovinović, dr.med., Klinički bolnički centar Zagreb.

Sadržaj

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. PRETILOST.....	2
2.1.1. NUTRITIVNI STATUS.....	3
2.1.2. PREHRAMBENE NAVIKE	4
2.1.3. MALNUTRICIJA U PRETILOSTI	4
2.1.4. KOMPLIKACIJE PRETILOSTI	5
2.1.5. LIJEČENJE I PREVENCIJA.....	6
2.1.6. SUPLEMENTACIJA	7
2.2. VITAMIN B ₁₂	8
2.2.1. OBLICI VITAMINA B ₁₂	8
2.2.2. IZVORI VITAMINA B ₁₂	8
2.2.3. VAŽNOST VITAMINA B ₁₂	9
2.3. FOLAT	11
2.3.1. OBLICI FOLATA	11
2.3.2. IZVORI FOLATA	11
2.3.3. VAŽNOST FOLATA.....	12
2.4. MEĐUOVISNOST VITAMINA B ₁₂ I FOLATA.....	13
3. EKSPERIMENTALNI DIO	15
3.1. ISPITANICI.....	15
3.2. METODE.....	15
3.3. OBRADA PODATAKA	16
4. REZULTATI I RASPRAVA	17
4.1. ISPITANICI.....	17
4.2. STATUS VITAMINA B ₁₂ I SUPLEMENTACIJA	21
4.3. STATUS FOLNE KISELINE I SUPLEMENTACIJA	23
4.4. STATUS BIOKEMIJSKIH PARAMETARA I POVEZANOST VITAMINA S ANTROPOMETRIJSKIM I BIOKEMIJSKIM PARAMETARIMA.....	25
5. ZAKLJUČCI	30
6. POPIS LITERATURE	31

1. UVOD

Sve učestalije stanje pretilosti obilježeno je nakupljanjem masnog tkiva, a povezuje se s razvojem brojnih nezaraznih kroničnih bolesti. Postoje brojne metode za određivanje nutritivnog statusa i za procjenu rizika od razvoja kroničnih bolesti, a najčešće korištena metoda za procjenu stupnja uhranjenosti je određivanje indeksa tjelesne mase. Unatoč tome što pretilost karakterizira povećani unos makronutrijenata i energije, primijećeni su brojni nedostaci esencijalnih mikronutrijenata, a takvo stanje opisuje pojam malnutricija. Manjak mikronutrijenata i malnutricija mogu se odraziti na razvoj dodatnih metaboličkih poremećaja i pogoršati već postojeće komplikacije pretilosti. Od mikronutrijenata, posebno interesantni za motrenje su vitamin B₁₂ i folat. Pripadaju skupini vitamina topljivih u vodi te se izlučuju urinom, stoga je važno njihovo kontinuirano unošenje, dok se vitamin B₁₂ kao iznimka može u popriličnoj količini pohraniti u jetri. Terminologija ovih vitamina često je nedosljedna u literaturi, a uloge u organizmu brojne. Vitamin B₁₂ (kobalamin) sudjeluje kao koenzim u metabolizmu aminokiselina, nukleotida, neurotransmitera i lipida, dok je folat, koji se često poistovjećuje s folnom kiselinom, odgovoran za sintezu nukleinskih kiselina, normalan rast i funkciju organizma. Folat, oblik koji je prirodno prisutan u hrani, manje je bioraspoloživosti od folne kiseline, sintetiziranog derivata (EFSA, 2019). Zajedno, vitamin B₁₂ i folat omogućuju diobu stanica. Njihova poveznica reakcije su u kojima se 5-metiltetrahidofolat koristi kao donor metilne grupe, a vitamin B₁₂ djeluje kao kofaktor. Zbog brojnih uloga posljedice njihova manjka odražavaju se na cijeli organizam, a mogu dovesti do smanjene apsorpcije drugih mikronutrijenata i nastanka metaboličkih poremećaja. Najčešći razlog manjka folata je neadekvatan unos, a vitamina B₁₂ neadekvatna apsorpcija. Laboratorijsko određivanje koncentracije vitamina pogodno je za procjenu njihovog nutritivnog statusa i utvrđivanje manjka, a dobiveni podatci koriste se za prevenciju povezanih bolesti i ispravljanje manjka. Cilj ovog rada bio je utvrditi nutritivni status pacijenata s pretilosti, s posebnim naglaskom na status vitamina B₁₂ i folata.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. PRETILOST

Pretilost je definirana kao kronična i kompleksna bolest s brojnim fiziološkim i psihološkim zdravstvenim komplikacijama. Okarakterizirana je viškom masnog tkiva. Broj osoba s pretilosti unazad posljednjih tridesetak godina u svijetu značajno se povećao, više nego dvostruko, što se pripisuje promijenjenom stilu i načinu života. Pretilost je raširena u svim dijelovima svijeta, te postaje globalan problem, neovisno o dobi, spolu i socioekonomskom statusu. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), 2022. godine u svijetu je zabilježeno da 43 % odrasle populacije ima prekomjernu tjelesnu masu, a 16 % pretilost. U postavljanju dijagnoze i kategoriziranju stupnja pretilosti upotrebljava se indeks tjelesne mase (ITM), kvocijent tjelesne mase i visine (kg/m^2). Pretilost se utvrđuje kada je ITM viši od $30 \text{ kg}/\text{m}^2$, te se dijeli u tri stupnja, dok ITM od $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ do $29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ označava prekomjernu tjelesnu masu, što je prikazano u tablici 1 (WHO, 2024; WHO, 2010).

Tablica 1. Kategorizacija stupnja pretilosti prema indeksu tjelesne mase (WHO, 2010)

Stupanj pretilosti	ITM (kg/m^2)
Prekomjerna tjelesna masa	25 – 29,9
Pretilost I. stupnja	30 – 34,9
Pretilost II. stupnja	35 – 39,9
Pretilost III. stupnja	≥ 40

ITM – indeks tjelesne mase

Budući da pretilost obilježava povećani udio masnog tkiva, posebno abdominalnog, kao dodatan prikladan alat za određivanje stanja uhranjenosti koristi se mjerenje opsega struka (WHO, 2010), opseg bokova te njihov omjer (WHR) (Bray, 2023). Adipociti predstavljaju glavninu koncentracije masnog tkiva u tijelu, a često se znatne količine lipida nakupljaju u jetri i drugim organima što dovodi do poremećene funkcije tih tkiva (Guyton i Hall, 2017). Upravo je visoka razina visceralnog masnog tkiva rizični čimbenik nastanka kardiovaskularnih bolesti, povišene razine glukoze i triglicerida (Shah i sur., 2014). Negativna strana određivanja ITM je upravo to što ne daje uvid u sastav tijela i distribuciju masnog tkiva – ne radi razliku između nemasne i masne mase tijela. Prema tome, ako osoba ima povećanu mišićnu masu, mogla bi biti pogrešno svrstana u kategoriju prekomjerne tjelesne mase ili pretilosti. Zbog toga je prikladnije koristiti ITM u kombinaciji s opsegom struka ili direktno mjerenje sastava tijela i visceralnog masnog tkiva ukoliko su dostupne mjerne metode (Bray, 2023; Champagne i Bray, 2017).

Prekomjerna tjelesna masa i pretilost rezultat su neravnoteže između unosa energije i potrošnje. Na njihovu pojavu utječu mnogi čimbenici poput onih iz okoliša, psihološki, socijalni i genetski. Prehrambeni obrasci, kao što je učestala konzumacija energijski bogate hrane s visokim udjelom masti, šećera i soli, a istodobno siromašna mikronutrijentima, zajedno sa smanjenom tjelesnom aktivnošću i drugim predisponirajućim čimbenicima, rezultiraju naglim porastom pretilosti u dječjoj i odrasloj dobi (WHO, 2024).

2.1.1. Nutritivni status

Nutritivni status pruža informacije o stanju uhranjenosti organizma. Za njegovu procjenu potrebno je prikupiti i objediniti podatke o prehrambenom unosu nutrijenata, antropometrijske mjere, biokemijske podatke i klinički pregled. Uz to, koriste se razne ankete i upitnici u svrhu nadopunjavanja informacija o pacijentu (Champagne i Bray, 2017).

Procijeniti nutritivni status pacijenata, putem dijetetičkih metoda i upitnika, ponekad može biti izazovno. Metode mogu oduzimati puno vremena i oslanjati se na prisjećanje, a puno ovisi i o suradljivosti ispitanika, njegovoj samoprocjeni i iskrenosti. Česta pogreška je neprijavlivanje unosa hrane (zbog zaboravnosti ili namjernog izostavljanja) ili pak evidentiranje unosa hrane koja se ne konzumira (Rippin i sur., 2019; Champagne i Bray, 2017). Laboratorijska testiranja te mjerenje sastava tijela koriste se za pružanje boljeg uvida u trenutno stanje organizma. Optimalna je kombinacija tih podataka. Antropometrijska mjerenja obuhvaćaju podatke poput određivanja količine i raspodjele masnog tkiva. Prva i najčešća korištena antropometrijska metoda je spomenuto određivanje ITM i opsega struka, a podatci se prema potrebi prilagođavaju etničkoj skupini. Biokemijske pretrage odnose se na parametre kao što su profil lipida, glukoza, hormoni te status mikronutrijenata, a odstupanja od referentnih vrijednosti ukazuju na prisutnost poremećaja. Određivanje profila lipida u krvi koristi se za procjenu rizika od kardiovaskularnih bolesti. Odstupanja od referentnih vrijednosti parametara HbA1c (glikirani hemoglobin), HOMA indeksa (homeostatski model procjene inzulinske rezistencije), razine glukoze i inzulina upućuju na poremećaje regulacije razine glukoze, predijabetes i dijabetes (Bray, 2023; Champagne i Bray, 2017). Podatci o statusu vitamina mogu se dobiti mjerenjem koncentracije vitamina u serumu ili preko surogatnih biokemijskih markera, metabolita koji nastaju uslijed nedostatka vitamina. Razina homocisteina prikladan je marker za određivanje statusa vitamina B₁₂ i folata, jer manjak oba vitamina rezultira njegovim povišenjem. Za vitamin B₁₂ prikladno je određivanje metilmalonilne kiseline i transkobalamina. Razina folata može se pratiti mjerenjem u crvenim krvnim stanicama (RBC), a ističe se važnost određivanja nemetabolizirane folne kiseline (UMFA). UMFA je pronađena u serumu zdravih osoba u zemljama koje obogaćuju hranu folnom kiselinom, a smatra se da može imati nepoželjne učinke na metaboličke puteve ovisne o folatu i vitaminu B₁₂ (Green, 2011).

2.1.2. Prehrambene navike

Poznato je da pretilost karakterizira povećan unos energije naspram potrošnje, a zabilježeno je i da određene prehrambene navike vode ka nastanku pretilosti.

Prehrambeni obrasci svojstveni za populaciju osoba s pretilosti su oni poput visokog unosa masti, soli i šećera pretežno iz grickalica i rafiniranih žitarica, te visok unos škrobnog povrća. Istodobno je prisutan nizak unos voća, povrća, mahunarki, cjelovitih žitarica i jogurta (Aballay i sur., 2016). Planiranje i priprema vlastitih obroka jest navika koju karakterizira manja učestalost pretilosti, stoga se preporuča njeno usvajanje. Priprema hrane kod kuće omogućuje upoznavanje s namirnicama te poznavanje točnog sastava jela, a planiranje obroka unaprijed utječe na veći izbor namirnica pa time i na veću raznolikost i kvalitetu prehrane. U obzir treba uzeti opciju da upravo osobe koje planiraju obroke, pridaju veću važnost prehrani i održavanju tjelesne mase u preporučenom adekvatnom rasponu (Ducrot i sur., 2017). Viši stupanj ITM povezan je s navikom biranja većih porcija hrane. To se posebno odnosi na hranu poput slastica i grickalica, a rezultira povećanim unosom energije. Povećan unos energije uzrokovan je povećanom veličinom porcije hrane unazad nekoliko godina, a to se posebno odnosi na energijski bogatu hranu (Rippin i sur., 2019). Veličina porcija može biti povećana zbog industrijski povećanog pakiranja i serviranja ili samovoljnim povećanjem porcije iz razloga što na odabir hrane utječu psihološki i socijalni čimbenici osoba. Uočeno je da su osobe s uskraćenim socioekonomskim resursima sklonije odabiru većih porcija i želji za unosom veće količine hrane koja je energijski bogatija, ali ne i nutritivno. Navedeno zapažanje objašnjeno je time da se socioekonomski čimbenici, kao što je financijska nestabilnost, mogu odraziti na unos hrane tako što se nedostatak jednog resursa nadomješta hranom. Budući da dovodi do povećanog energijskog unosa, socioekonomska nestabilnost jedan je od okolišnih čimbenika koji pogoduje razvoju pretilosti (Sim i sur., 2018).

2.1.3. Malnutricija u pretilosti

Stanje malnutricije može biti primijećeno kod pretilosti, iako malnutriciju najčešće povezujemo s pothranjenošću. Takvo stanje nastupa nedostatnim unosom esencijalnih mikronutrijenata usprkos povećanom energijskom unosu (Bradley i sur., 2023; Krzizek i sur., 2018). Malnutricija nosi negativne posljedice na održavanje zdravlja i funkcioniranje organizma, a učinkovitost terapije lijekovima također može biti smanjena. Za utvrđivanje stanja malnutricije potrebno je ispitati nutritivni status pacijenta, a posebno je korisno praćenje serumske koncentracije mikronutrijenata. Ispravljanje stanja malnutricije može se postići uključivanjem u prehranu hrane visoke nutritivne vrijednosti, obogaćene hrane i suplemenata. Preporuke za unos nutrijenata osoba s pretilosti jednake su preporukama za opću populaciju, ali je ukazana važnost na razvoj specifičnih standarda (Kobylińska i sur., 2022). Procjenom nutritivnog

statusa pacijenata s pretilosti ukazano je na neadekvatan status vitamina A, folata, vitamina B₁₂, željeza, kalcija, magnezija, cinka i bakra koji posljedično može dovesti do razvoja kroničnih bolesti. Kao razlog manjku navodi se neraznolikost i neuravnoteženost prehrane, a može se objasniti i promijenjenom farmakokinetikom vitamina te povećanim metaboličkim potrebama za određenim hranjivim tvarima (Astrup i Bügel, 2019). Manjak nutrijenata često je povećan nakon barijatrijske operacije zbog promjene u anatomiji, apsorpciji i načinu prehrane, iako je manjak vidljiv i prije same barijatrijske operacije. Kod pacijenata prije barijatrijske operacije, zabilježeni su nedostaci vitamina D, A, B₁₂ i folata. Adekvatna razina nutrijenata prije operacije daje bolje ishode operacije i kasnijeg oporavka, pa se iz tog razloga preporučuje praćenje statusa mikronutrijenata predoperativno i postoperativno (Krzizek i sur., 2018). Bradley i sur. (2023) navode da praćenje statusa mikronutrijenata nije ograničeno samo na pacijente koji su podvrgnuti barijatrijskom zahvatu, već je korisno te može unaprijediti zdravlje svih pacijenata s pretilošću. Osim barijatrijske operacije, manjak mikronutrijenata mogu povećati redukcijske dijetete (Bradley i sur., 2023).

Manjak mikronutrijenata mogao bi biti odgovoran za sve veću učestalost pretilosti i povezanih metaboličkih poremećaja, međutim nije sasvim jasno uzrokuje li manjak nekog mikronutrijenta pretilost ili pretilost vodi ka manjku mikronutrijenata. Postoji mogućnost da su u pitanju oba slučaja. Osobe s pretilošću nalaze se u rizičnoj skupini za razvoj manjka mikronutrijenata pa bi poboljšanje nutritivnog statusa vitamina i mineralnih tvari mogla biti preventivna mjera pretilosti (García i sur., 2009).

2.1.4. Komplikacije pretilosti

Pretilost dovodi do nastanka brojnih popratnih zdravstvenih komplikacija. Zdravstveni status se narušava zbog nakupljanja masnog tkiva, a višak istog povećava rizik za razvoj nezaraznih kroničnih bolesti poput šećerne bolesti tipa 2, kardiovaskularnih bolesti, tumora, reproduktivnih poremećaja i bolesti osteomuskularnog sustava. To utječe na pojedinca, na njegovu mogućnost kretanja, spavanje i obavljanje svakodnevnih aktivnosti. Posljedično, pretilost utječe na kvalitetu života (WHO, 2024).

Patofiziološke posljedice pretilosti izraženije su u osoba s abdominalnom pretilošću. Uzrok tome su lipoliza masnog tkiva i hormonski učinci. Lipolizom abdominalnog masnog tkiva nastaju slobodne masne kiseline koje su odgovorne za smanjivanje inzulinskog učinka i povećanu sintezu VLDL i LDL kolesterola. Potreba za inzulinom u pretilosti je povećana, međutim zbog neosjetljivosti perifernih tkiva na inzulin javlja se hiperinzulinemija. Uz to, promijenjena aktivnost β -stanica gušterače doprinosi nastanku šećerne bolesti tipa 2. Povišena koncentracija inzulina i masnih kiselina povećava sintezu VLDL, te pogoduje pojavi hipertrigliceridemije. Uslijed povećane sinteze i metabolizma kolesterola učestalija je pojava

žučnih kamenaca. Povećan je rizik za nastanak ateroskleroze. Povećana tjelesna masa djeluje na povećanje srčanog minutnog volumena i opterećenje srca. Dodatno, stvara se opterećenje na lokomotorni sustav, zglobove, kralješnicu i kretanje (Gamulin i sur., 2005).

Nastanak kardiovaskularnih bolesti povezan je s količinom visceralnog masnog tkiva, više nego s ITM i opsegom struka. Nakupljanju visceralnog masnog tkiva pogoduju mononezasićene masne kiseline, dok prehrambena vlakna, folat, pantotenska kiselina, vitamin K, mangan, magnezij i kalij djeluju suprotno, povezani su sa smanjenjem razine visceralnog masnog tkiva (Ozato i sur., 2019). Stoga, smanjenju razine visceralnog masnog tkiva i smanjenju rizika za razvoj bolesti može pridonijeti usvajanje navike češće konzumacije biljne hrane, bogate prehrambenim vlaknima i vitaminima. Usprkos djelovanju na visceralno masno tkiva, Ozato i sur. (2019) nisu zabilježili mikronutrijente koji bi bili povezani sa stupnjem ITM.

2.1.5. Liječenje i prevencija

Pretilost i negativne zdravstvene posljedice koje sa sobom nosi mogu se spriječiti (WHO, 2024).

Kako je pretilost posljedica pozitivne energijske ravnoteže, većina terapijskih principa temelji se na smanjenom unosu energije i povećanju tjelesne aktivnosti. Obzirom na stupanj pretilosti i popratne zdravstvene probleme, dostupni su različiti tretmani za liječenje pretilosti. Cilj tih programa je prevenirati daljnje povećanje tjelesne mase, smanjiti i održati smanjenu tjelesnu masu, poboljšati kvalitetu života i smanjiti rizik za nastanak poremećaja povezanih s pretilošću. Programi uključuju dijetoterapiju (redukcijsku dijetu) i promjene u načinu života, lijekove kao pomoćnu terapiju te barijatrijsku kirurgiju (Wiechert i Holzapfel, 2022).

Najprikladniji način izbjegavanja daljnjeg porasta prekomjerne tjelesne mase i pretilosti su programi prevencije (Champagne i Bray, 2017). U programima prevencije naglasak može biti na usvajanju pravilnijeg obrasca prehrane. Programi prevencije mogu biti uspješniji ukoliko se naglasak stavi na osobe muškog spola i niže razine edukacije, jer se pokazalo da su osobe ženskog spola i osobe višeg stupnja obrazovanja sklonije raznovrsnijem i pravilnijem odabiru hrane (Mader i sur., 2020). Ograničavanje veličine porcije također bi mogla biti učinkovita metoda prevencije. Kako su porcije hrane povećane, upravo ograničavanje i smanjivanje veličina porcija, naznačavanje veličine i broja porcija na prerađenoj i pakiranoj hrani, koja je najkritičnija, moglo bi prevenirati pretilost (Rippin i sur., 2019). Još jedna strategija prevencije je navika planiranja i pripreme vlastitog obroka kod kuće. Pokazalo se da planiranje obroka ima utjecaj na kvalitetniji odabir hrane i pridržavanje prehrambenih preporuka što pridonosi manjoj učestalosti pretilosti (Ducrot i sur., 2017). Problem koji je zabrinjavajući i trebao bi biti u fokusu je zamjena ultra procesuirane hrane s minimalno procesuiranom. Učestala

konzumacija ultra procesuirane hrane povezana je s povećanim ITM, povećanim opsegom struka i posljedičnom pretilosti. Ultra procesuirana hrana široko je rasprostranjena, primamljiva je izgledom, okusom i cijenom, a sadrži malo izvornog oblika namirnice (Rauber i sur., 2020). Okus i aroma hrane najvažniji su elementi prilikom odabira vrste hrane. Za njih su odgovorni upravo sastojci koje potječu iz masti i šećera, a u prerađenoj hrani se pojavljuju u velikim količinama. Uz to, konzumacija velike količine energijski bogate, a nutritivno siromašne hrane rezultira nedostatnim unosom esencijalnih nutrijenata i pojavi malnutricije (Champagne i Bray, 2017).

Međutim, mjere prevencije ne daju dobre rezultate, što pokazuje sve veći broj osoba s pretilošću. Razlog tomu može biti ekonomski, jer je energijski bogata, a nutritivno siromašna hrana široko dostupna i ekonomski isplativa (Champagne i Bray, 2017).

2.1.6. Suplementacija

Zbog često utvrđenog nedostatka vitamina i mineralnih tvari, mnoge osobe posežu za dodacima prehrani s čijom malom dozom mogu unijeti određenu količinu mikronutrijenata u nedostatku. Na prvom mjestu najčešće korištenih dodataka prehrani su multivitamini i multiminerali, a slijede kalcij, vitamini B skupine, omega-3 masne kiseline i pripravci na bazi bilja (He i sur., 2020). Obogaćivanje hrane folnom kiselinom i B₁₂ sve je učestalije u svijetu te se pojavljuje sve više obogaćenih proizvoda. Takvi proizvodi korisni su za postizanje zadovoljavajuće preporučene dnevne vrijednosti, međutim suplementacija samo folatom može maskirati simptome perniciozne anemije, uzrokovane manjkom B₁₂, ali ne i izliječiti je. Uzimanjem preporučene doze suplemenata nisu uočeni štetni učinci (Sugandhi i sur., 2024). Korištenje suplementacije specifičnim mikronutrijentima ili multivitaminima preporuča se za sve pacijente s ustanovljenim manjkom (Astrup i Bügel, 2019). Opasnost od razvoja manjka mikronutrijenata sa sobom nosi barijatrijska kirurgija, iako je učinkovita terapija koja omogućuje smanjenje tjelesne mase osobama s morbidnom pretilosti. Vitamin B₁₂ posebno je važan za motrenje zbog smanjenog unosa putem hrane i poremećene apsorpcije. Suplementacija bilo oralnim ili intramuskularnim putem, pokazala se kao učinkovita terapija u nadoknadi vitamina B₁₂ nakon barijatrijske operacije (Ramos i sur., 2021).

Kako se nedostatak folata povezuje s kardiovaskularnim bolestima, Li i sur. (2017) pretpostavili su da suplementacija folnom kiselinom može prevenirati kardiovaskularne bolesti izazvane pretilošću. Pokazano je da suplementacija folnom kiselinom snižava razinu glukoze u krvi i razinu homocisteina kod miševa te posljedično štiti od srčane disfunkcije. Kao razlog tomu navode da suplementacija folnom kiselinom smanjuje oksidativni stres, stoga bi se mogla koristiti kao preventivno sredstvo kardiovaskularnih bolesti uzrokovanih pretilošću (Li i sur., 2017).

2.2. VITAMIN B₁₂

2.2.1. Oblici vitamina B₁₂

Poznato je nekoliko spojeva koji se podrazumijevaju vitaminom B₁₂, a odnose se na derivatne oblike sa središnjim atomom kobalta. Preferirani biokemijski naziv za vitamin B₁₂ je kobalamin, oblik bez anionske grupe na kojeg se vežu različiti ligandi. Pod pojmom vitamina B₁₂ često se misli na cijanokobalamin, oblik koji je prvi izoliran (Green, 2011; Gamulin i sur. 2005).

Djelotvorni oblici vitamina B₁₂ su metilkobalamin i 5-dezoksiadenozilkobalamin. Cijanokobalamin i hidroksikobalamin se moraju pretvoriti u te oblike kako bi postali aktivni. 5-dezoksiadenozilkobalamin prenosi vodik i sudjeluje kao koenzim metilmalonilCoA mutaze u reakciji izomerizacije metilmalonil CoA u sukcinil CoA. Metilkobalamin aktivni je oblik koji sudjeluje u prijenosu metilne skupine, sintezi nukleinskih kiselina, remetilizaciji homocisteina (djeluje kao koenzim metionin sintaze) te obnavljanju tetrahidrofolata iz N-metil-tetrahidrofolata (Gamulin i sur. 2005). Uz ove oblike, postoje i derivatni oblici poput glutaciona i nitrata koji su analozi vitamina B₁₂ te su nedjelotvorni (Temova Rakuša i sur., 2023).

Proces oslobađanja vitamina B₁₂ i dospijevanja u tkiva započinje prilikom probave hrane. U želucu dolazi do oslobađanja vitamina B₁₂ iz hrane, zbog niskog pH, te vezanja na haptokorin. Prolaskom kroz dvanaesnik kompleks se raspušta te se stvara novi kompleks vitamina B₁₂ s unutarnjim čimbenikom koji se apsorbira. Sposobnost unutarnjeg čimbenika za vezanje s vitaminom B₁₂ je ograničena, pa je posljedično sve manja iskoristivost visokih doza vitamina B₁₂. Unutarnji čimbenik degradira dolaskom u enterocite, a oslobođeni vitamin B₁₂ se veže na transkobalamin II, odlazi u cirkulaciju te se prenosi do ciljanih tkiva. Dospijevanjem u stanicu konvertira u aktivne oblike (Sugandhi i sur., 2024; Temova Rakuša i sur., 2023).

2.2.2. Izvori vitamina B₁₂

Vitamin B₁₂ pretežno se nalazi u hrani životinjskog podrijetla, posebice jetri. Uobičajeni izvori su meso, riba, školjke, jaja i mlijeko, stoga je manjak češće zabilježen među populacijom koja slijedi pretežno biljni obrazac prehrane. Njegovu sintezu omogućuju bakterije u animalnom probavnom sustavu, a zatim se akumulira u njihovu tkivu. Biljke nemaju potrebu za vitaminom B₁₂, pa nemaju sposobnost njegove sinteze (Watanabe i Bito, 2018). Mikroorganizmi crijevne mikrobiote posjeduju enzime za njegovu sintezu, stoga je poznat kao jedini vitamin kojega sintetiziraju crijevne bakterije, međutim kod čovjeka, taj oblik vitamina se ne apsorbira (Gamulin i sur., 2005). Prilikom procesuiranja hrane, izlaganja visokim temperaturama i mikrovalovima dio vitamina degradira. Stabilnost se može održati čuvanjem na nižoj temperaturi, zaštiti od svjetla, oksidansa i reducensa te čuvanjem kod pH 4 – 7 (Temova Rakuša i sur., 2023). Prilikom obogaćivanja hrane i u suplementima koriste se svi ovi oblici, a zbog svoje stabilnosti cijanokobalamin je najčešće korišten. Stabilnost je najvažnije svojstvo

kada su u pitanju sigurnost, kvaliteta i efikasnost suplemenata vitamina (Temova Rakuša i sur., 2023).

Budući da crijevne bakterije proizvode dio vitamina B₁₂ postavlja se pitanje kako crijevni mikrobiom utječe na razinu vitamina B₁₂. Poznato je da disbioza crijeva i promijenjen sastav crijevnog mikrobioma vodi ka nastanku pretilosti. U vezi s time, zaključeno je da su raznolikost i broj crijevnih bakterija obrnuto povezani s niskom razinom B₁₂, te da u obzir razvoja pretilosti treba uzeti i crijevnu mikrobiotu (Al-Musharaf i sur., 2022).

Adekvatan unos kobalamina za odraslu populaciju iznosi 4 µg na dan. Adekvatan unos jest vrijednost za koju se pretpostavlja da je prikladna za zadovoljavanje dnevnih potreba, a koristi se kada nema dovoljno podataka za definiranje prosječnog i preporučenog dnevnog unosa (EFSA, 2019).

2.2.3. Važnost vitamina B₁₂

Vitamin B₁₂ ima ulogu koenzima u metaboličkim reakcijama prijenosa metilne skupine, metabolizmu propionata i aminokiselina (Sugandhi i sur., 2024). Potreban je za konverziju folata u njegov aktivni oblik, redukciju ribonukleotida u deoksiribonukleotide (prilikom replikacije gena), unapređenje rasta i razvoja te stvaranje i sazrijevanje eritrocita. Posjeduje nezaobilaznu ulogu u održavanju strukture živčanih vlakana, pa se njegov nedostatak odražava na demijelinizaciju debelih živčanih vlakana, uzrokuje trajna oštećenja živaca i paralizu. Kako ima ulogu u diobi stanica, njegov manjak odražava se na stanice koje se brzo dijele, primjerice crijevne epitelne stanice. Posljedica je nastanak megaloblastičnih stanica s velikom jezgrom i promijenjena funkcija crijevnog epitela. Time se smanjuje apsorpcija drugih nutrijenata, poput folata i željeza. Prilikom nastanka megaloblastičnih stanica eritrocita, razvija se poremećaj megaloblastična anemija. Posljedice hipovitaminoze B₁₂, stoga su neurološki, hematološki i gastrointestinalni poremećaji (Guyton i Hall, 2017; Gamulin i sur., 2005). U preglednom radu Boachie i sur. (2020) navodi se da je niska razina vitamina B₁₂ povezana s većom adipoznošću, razinom inzulina i lipida, što povećava rizik nastanka kardiometaboličkih poremećaja, inzulinske rezistencije, šećerne bolesti tipa 2, kardiovaskularnih bolesti i pretilosti.

Pojava manjka vitamina B₁₂ može biti rezultat nedovoljnog unosa hranom, malapsorpcije u probavnom sustavu ili interakcije s lijekovima. Dobar način ispravljanja manjka je suplementacija. U tijelu je pohranjeno 2 – 3 mg vitamina B₁₂, koji enterohepatički kruži tijelom (Temova Rakuša i sur., 2023). Najveće zalihe prisutne su u jetri (90 %), a mala količina svakodnevno se gubi iz tijela. Zbog toga se manjak primjećuje 10 do 12 godina nakon nedovoljnog unosa hranom. Ukoliko je prisutan poremećaj iskorištavanja i apsorpcije manjak

se primjećuje ranije, nakon poremećaja apsorpcije koji traje 5 do 6 godina (Gamulin i sur., 2005), pa čak i ranije, nakon 3 do 4 godine. Neadekvatna apsorpcija B₁₂ javlja se kao posljedica manjka klorovodične kiseline ili izlučivanja unutarnjeg čimbenika, što je čest slučaj pri atrofičnom gastritisu. Atrofijom želučane sluznice ne luči se dovoljno unutarnjeg čimbenika koji se veže sa vitaminom B₁₂ i tako omogućuje njegovu apsorpciju iz hrane. Posljedica smanjenog lučenja unutarnjeg čimbenika pri želučanoj atrofiji je perniciozna anemija. Apsorpcija je ometena pri sniženom pH jer je unutarnji čimbenik aktivan pri neutralnom pH. Apsorpciju dodatno smanjuju gastrektomija zbog posljedičnog nedostatka izlučivanja unutarnjeg čimbenika, resekcija ileuma, manjak receptora ili proteaza gušterače (Guyton i Hall, 2017; Gamulin i sur., 2005).

Mnoge studije izvijestile su da je upravo manjak vitamina B₁₂ učestalija pojava kod osoba s pretilosti, što se potvrdilo u studiji Sun i sur. (2019). Pokazano je da osobe s prekomjernom tjelesnom masom ili pretilošću imaju niže razine vitamina B₁₂ u usporedbi s osobama normalne tjelesne mase, neovisno o socioekonomskim čimbenicima, upotrebi lijekova ili suplementacije. Daljnja istraživanja trebala bi razjasniti uzroke i mehanizme nastanka smanjene razine vitamina B₁₂ (Sun i sur., 2019). Osim toga, potrebno je ispitati vezu vitamina B₁₂ s različitim ITM kategorijama, navode u radu Aureli i sur. (2023), u kojemu se niska razina vitamina B₁₂ povezuje s metaboličkim poremećajima, povećanom tjelesnom masom, adipoznošću i oslabljenom tolerancijom glukoze. Niska razina vitamina B₁₂ osim s pretilošću, dovodi se u vezu s inzulinskom rezistencijom, šećernom bolesti tipa 2 i kardiovaskularnim bolestima. Sezgin i Becel (2019) pretpostavili su da status vitamina B₁₂ utječe na serumski lipidni profil. Njihovi rezultati pokazuju da postoji povezanost između serumske razine vitamina B₁₂ i lipidnih parametara. Zaključuju da zabilježen nedostatak vitamina B₁₂, visoke razine triglicerida i niske razine HDL kolesterola povećavaju rizik za razvoj pretilosti, dijabetesa i kardiovaskularnih poremećaja (Sezgin i Becel, 2019).

Međutim, podatci o povezanosti vitamina B₁₂ i pretilosti u literaturi su nedosljedni. U istraživanju Mercantepe (2023.) nije pronađena povezanost između serumske koncentracije vitamina B₁₂, pretilosti i dijabetesa. Ono što je uočeno jest viša razina vitamina B₁₂ u starijoj životnoj dobi, to jest umjerena pozitivna povezanost vitamina B₁₂ s dobi (Mercantepe, 2023).

2.3. FOLAT

2.3.1. Oblici folata

U literaturi vrlo često dolazi do zamjene pojmova folata i folne kiseline iako označavaju različito. Folat je oblik prirodno prisutan u hrani, a folna kiselina se odnosi na sintetizirani oblik koji ne nalazimo u hrani, već u dodacima prehrani. Termin folat koristi se i kao naziv za cijelu skupinu kemijski sličnih spojeva, uključujući folnu kiselinu i sve derivate, poznate još pod nazivom vitamin B₉. Folna kiselina sama po sebi nije aktivan oblik te podliježe metaboličkim pretvorbama prije nego stekne funkciju kofaktora u obliku tetrahidrofolata. Za tu pretvorbu potrebni su enzimi dihidrofolat reduktaza (DHFR), serin hidroksimetil transferaza (SHMT) i metiltetrahidrofolat reduktaza (MTHFR). Aktivni oblik folata je 5-metiltetrahidrofolat koji djeluje kao akceptor i donor metilne skupine. 10-formiltetrahidrofolat djeluje kao donor ugljikovih jedinica pri sintezi nukleinskih kiselina, a 5,10-metilentetrahidrofolat pri pretvorbi deoksiuridin monofosfata (dUMP) u deoksitimidin monofosfat (dTMP) (Scaglione i Panzavolta, 2014).

U hrani nalazimo poliglutamati oblik. Kako je folatni oblik vezan uz poliglutamati, potrebna je hidroliza poliglutamata unesenog putem hrane do monoglutamata, oblika koji se apsorbira u crijevima i dalje prenosi tijelom. Taj mehanizam ovisan je o pH, stoga promjena pH može utjecati na njegovu daljnju apsorpciju. Sljedeći mehanizam ovisan je o vitaminu B₁₂ koji je odgovoran za hidroliziranje metilnih skupina s metiliranog oblika folata kako bi dobili njegov aktivni oblik u tkivima, oblik koji je u konačnici odgovoran za sintezu nukleinskih kiselina i staničnu diobu (Sugandhi i sur., 2024; Scaglione i Panzavolta, 2014).

2.3.2. Izvori folata

Folat za razliku od vitamina B₁₂ ne može biti sintetiziran u animalnom organizmu te ne nastaje kao produkt crijevne mikrobiote. Pričuvna zaliha folata za razliku od vitamina B₁₂ je svega nekoliko tjedana ili mjeseci (Gamulin i sur., 2005). Folat nalazimo pretežno u biljnim izvorima hrane, kao komponentu zelenog lisnatog povrća, mahunarki i voća. Namirnice bogate folatom posebice su naranče, grožđe, klice, kvasac, brokula, bademi i kikiriki. Od animalnih izvora nalazimo ga u jetri (Sugandhi i sur., 2024; Scaglione i Panzavolta, 2014). Iako ga nalazimo u mnoštvu namirnica, velik se udio razara prilikom termičke obrade i procesuiranja (Scaglione i Panzavolta, 2014).

Vrijednost koja zadovoljava prosječne dnevne potrebe polovice pojedinaca u populaciji jest 250 µg te se odnosi na folat iz hrane i folnu kiselinu. Referentni unos koji zadovoljava potrebe gotovo svih pojedinaca u populaciji je 330 µg/dan te se također odnosi na folat iz hrane i folnu kiselinu. Folna kiselina ima 1,7 puta veću bioraspoloživost od folata iz hrane, stoga je količinu folne kiseline potrebno pomnožiti faktorom 1,7 tijekom izračuna ekvivalenta prehrambenog unosa folata. Maksimalni dnevni unos, koji ne predstavlja nikakav rizik za zdravlje, a odnosi

se na folnu kiselinu, iznosi 1000 µg/dan (EFSA, 2019). Suplementacija je moguća putem folne kiseline, 5-formiltetrahidrofolata i 5-metiltetrahidrofolata. 5-meliltetrahidrofolat ima prednosti pred upotrebom folne kiseline iz razloga što se smanjuje mogućnost prikrivanja manjka vitamina B₁₂, dobro je apsorbiran unatoč promjenama pH te njegova bioraspoloživost ne zahtjeva metaboličku pretvorbu. Također, njegovom upotrebom ne nastaje UMFA (Scaglione i Panzavolta, 2014).

2.3.3. Važnost folata

Najvažnija uloga folata u metabolizmu je sinteza purina i pirimidina za sintezu nukleinskih kiselina. Budući da sudjeluje u sintezi nukleinskih kiselina, ima važnu ulogu u replikaciji gena i rastu stanica, stoga se povezuje s prevencijom nastanka defekta neuralne cijevi. Uz vitamin B₁₂, sudjeluje u metabolizmu homocisteina, njegovoj remetilizaciji. Homocistein je aminokiselina čija visoka razina u krvi predstavlja čimbenik rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Folat smanjuje njegovu razinu u krvi. Manjak folata otežava diobu i regeneraciju stanica, posebice se to održava na stanice koje se brzo dijele. Manjak je uzrok nastanku defekta neuralne cijevi kod novorođenčadi, anemije, kardiovaskularnih bolesti, karcinoma i poremećaja kognitivne funkcije, stoga se naglašava važnost njegova adekvatnog unosa. Manjak se razvija zbog nedostatnog unosa hranom, neadekvatne probave i smanjene apsorpcije, genetskih promjena, interakcija s lijekovima, nedostatka kobalamina koji djeluje kao njegov aktivator ili zbog povećanih potreba tijela tijekom rasta i sazrijevanja stanica (Sugandhi i sur., 2024; Scaglione i Panzavolta, 2014; Gamulin i sur., 2005).

Poznat je utjecaj statusa folata na anemiju i razvoj tumora, međutim utjecaj na adipoznost nije dovoljno istražen. Neadekvatan status folata, uzrokovan manjkavom prehranom, mogao bi biti rizični čimbenik za nastanak adipoznosti, tvrde Chan i sur. (2022). Budući da folat utječe na diobu stanica, pitanje je kako utječe na diobu adipocita i koja je njegova uloga u pretilosti. Studija na miševima pokazala je da manjak folata povećava akumulaciju lipida i izlučivanje leptina te bi folat mogao biti jedna od važnih sastavnica u razvoju pretilosti (Chan i sur., 2022). Nekoliko studija dokazalo je povezanost ITM, povećanu akumulaciju masnog tkiva i veći opseg struka s niskim unosom i statusom folata.

Bird i sur. (2015.) pokazali su da pretilost može biti povezana s niskim prehrambenim unosom folata i niskim statusom folne kiseline u serumu. Međutim, zabilježili su paralelno visok status folata u RBC. Uočena je pozitivna povezanost razine RBC folata s opsegom struka, trigliceridima i glukozom. Ističu da bi status RBC folata trebao biti razmotren kao biomarker za status folata kod populacije osoba s pretilosti, a buduće studije su potrebne kako bi se razjasnila veza statusa folata i pretilosti (Bird i sur., 2015). Na početku studije Geiker i sur. (2018) zabilježen je manjak vitamina D, B₁₂ i folata. Pokazalo se da je niska razina folata

povezana s povećanom adipoznošću. Redukcija tjelesne mase, pretežno masnog tkiva, kroz osam tjedana i niskoenergijsku dijetu rezultirala je povećanim serumskim koncentracijama folata i vitamina B₁₂ (Geiker i sur., 2018). Mlodzik-Czyzewska i sur. (2020) odlučili su ispitati postoji li povezanost pretilosti s niskim unosom folata hranom i genetske varijacije MTHFR i DHFR gena. Oni su utvrdili da je nizak status folata povezan s većim opsegom struka, većom tjelesnom masom i većom adipoznošću. Točnije, pacijenti s ITM iznad 25 kg/m² imali su 12 % manji unos folata i 8,5 % niži status folata u usporedbi s pacijentima čiji je ITM niži od 25 kg/m². Povezanost MTHFR genotipa i serumske razine folata postoji, ali polimorfizam gena nije utjecao na tjelesnu masu. Potvrđena je hipoteza da visok unos folata može biti preventivni čimbenik nastanka pretilosti. Također, ističu da bi potreba za folatom u pretilosti mogla biti povećana te da bi trebalo povećati preporuke za dnevni unos folata (Mlodzik-Czyzewska i sur., 2020).

MTHFR je enzim odgovoran za pretvorbu 5,10-metilentetrahidrofolata u aktivni oblik 5-metiltetrahidrofolat. Polimorfizam MTHFR gena rezultira smanjenom razinom aktivnog folata u tkivu. Smanjena razina aktivnog folata onemogućuje metaboliziranje homocisteina i rezultira njegovim nakupljanjem. Fu i sur. (2019) zabilježili su povišene razine homocisteina uz prisutnost MTHFR polimorfizma. Također, razina homocisteina bila je povišena kod pacijenata s pretilošću. Time zaključuju da su promjene u MTHFR genotipu povezane s razlikama u razini homocisteina i povećanom riziku za nastanak pretilosti (Fu i sur., 2019).

2.4. MEĐUOVISNOST VITAMINA B₁₂ I FOLATA

Vitamin B₁₂ neophodan je za konverziju folata u aktivni oblik, stoga je o međudjelovanju folata i vitamina B₁₂ ovisan metabolizam homocisteina i sinteza nukleinskih kiselina. Zajedno su vitamin B₁₂ i folat odgovorni za replikaciju gena, unapređenje rasta i sazrijevanje eritrocita. Pri nedostatku vitamina B₁₂ kao kofaktora, 5-metiltetrahidrofolna kiselina ne djeluje u procesu metilacije te se remeti sinteza purina i pirimidina, time i sinteza DNA. Usporena je dioba i sazrijevanje stanica, pa stanice posljedično postaju veće, a nazivaju se megaloblasti ili makrociti. Time su pogođene stanice koje se najbrže dijele (hematopoetske stanice i epitelne stanice probavnog sustava), pa je rezultat megaloblastična anemija i megaloblastični epitel probavnog sustava. Zbog megaloblastičnog epitela probavnog sustava poremećena je njegova funkcija, a posljedica je neadekvatna apsorpcija nutrijenata i pothranjenost. Folat i vitamin B₁₂ nužni su za remetilaciju homocisteina u metionin kojom se homocistein metabolizira i uklanja (Guyton i Hall, 2017, Gamulin i sur., 2005).

Mnogo studija stavlja naglasak na homocistein i njegovu ulogu u metabolizmu. Nedovoljan status vitamina B₁₂ i folata, za posljedicu ima povišenu razinu homocisteina što se odražava na nastanak ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti, čestih popratnih poremećaja pretilosti.

Pregledni rad pokušao je utvrditi postoji li poveznica između niske razine vitamina B₁₂, folata i homocisteina s ITM, ali nije otkrivena povezanost. U većini istraživanja rezultati su nedosljedni te se predlažu daljnja istraživanja uzimajući u obzir sve kategorije ITM, od pothranjenosti do pretilosti (Wiebe i sur., 2018). U istraživanju Haloul i sur. (2020) u kojemu su uspoređivali razinu folata, vitamina B₁₂ i homocisteina osoba s pretilosti i kontrolne skupine, zabilježene su niže razine folata i vitamina B₁₂, a više razine homocisteina kod pacijenata s pretilosti. Ustanovljeno je da razina homocisteina pozitivno povezana s ITM, udjelom masnog tkiva i razinom inzulina. Njihov zaključak je kako su visoka koncentracija homocisteina i niske razine folata i vitamina B₁₂ preteče razvoja vaskularnih bolesti kod pretilosti (Haloul i sur., 2020). Ashok i sur. (2021) u preglednom radu navode da je suplementacija vitaminom B₁₂ i folnom kiselinom još uvijek neistraženo područje. Visoka razina folata mogla bi interferirati s metabolizmom kobalamina i pogoršati stanja koja su uzrokovana manjkom vitamina B₁₂, primjerice neurološka oštećenja. S druge strane, zaključuju da vitamin B₁₂ i folat imaju povoljan utjecaj na parametre metaboličkog sindroma, stoga bi njihova suplementacija mogla pozitivno utjecati na njih. Jedan od parametra metaboličkog sindroma jest abdominalna pretilost. Pretpostavlja se da je visceralna pretilost uzrok povećane razine lipoproteina u krvi i nastanka metaboličkih poremećaja. Kako bi se suplementacija mogla preporučivati, potrebno je definirati koje količine povoljno utječu na pojedine komponente metaboličkog sindroma (Ashok i sur., 2021).

Li i sur. (2017) dovode u pitanje korisnost obogaćene hrane folnom kiselinom kod pacijenata s pretilosti. Naime, pokazali su da pretili pacijenti s visokim statusom folata i paralelno niskom razinom vitamina B₁₂ (ili visokom razinom metilmalonilne kiseline) imaju povećan rizik za nastanak inzulinske rezistencije. Osim toga, uspoređivali su komponente metaboličkog sindroma te su utvrdili da visoka razina RBC folata, homocisteina i metilmalonilne kiseline utječe na komponente metaboličkog sindroma (hipertenzija, hipertrigliceridemija, nizak LDL kolesterol, šećerna bolest tipa 2) (Li i sur., 2017).

3. EKSPERIMENTALNI DIO

Podatci korišteni za izradu eksperimentalnog dijela rada prikupljeni su retrospektivnim istraživanjem u Kliničkom bolničkom centru Zagreb (KBC Zagreb), Klinike za unutrašnje bolesti, Zavoda za endokrinologiju i diabetologiju, Referentnog Centra RH za liječenje debljine tijekom pregleda u ambulanti ili za vrijeme 5-dnevnog liječenja debljine. Podatci su prikupljeni u razdoblju od 2016. do 2019. godine. Anamnestički, antropometrijski i laboratorijski podatci sakupljeni su putem WinBis verzije 208.0.000 bolničkog informacijskog sustava KBC Zagreb. Istraživanje je dio projekta: „Retrospektivna analiza podataka pretilih bolesnika koji su liječeni individualnim ili 5-dnevnim grupnim strukturiranim pristupom kroz dnevnu bolnicu” voditelja nasl. doc. dr. sc. Martine Matovinović, dr.med. koje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC Zagreb (Klasa: 8.1-18/161-2, broj: 02/21 AG).

3.1. Ispitanici

Ispitanici obuhvaćeni ovim istraživanjem su pacijenti s ITM višim od 25 kg/m², te se prema definiranim kriterijima WHO svrstavaju u kategoriju prekomjerne tjelesne mase ili pretilosti. U istraživanju je sudjelovalo 105 pacijenata, dobi od 25 do 78 godina, te je 83 ispitanika bilo ženskog spola, a 22 muškog spola.

3.2. Metode

Antropometrijski podatci pacijenata zabilježeni su prilikom njihova dolaska na pregled u endokrinološkoj ambulanti ili u dnevnoj bolnici tijekom 5-dnevnog liječenja pretilosti, a uključivali su mjerenje tjelesne mase i visine te određivanje opsega struka, bokova i udjela masnog tkiva. Udio masnog tkiva određivan je metodom bioelektrične impedancije. Prisutnost pratećih kroničnih bolesti i dodatnih informacija o pacijentima utvrđena je ispunjavanjem upitnika. Podatci o laboratorijskim pretragama i terapiji po dolasku dobiveni su iz bolničkog informacijskog sustava (WinBis-a) KBC Zagreba. Laboratorijski podatci koji su uzeti u obzir odnose se na razinu glukoze, inzulina, triglicerida, LDL i HDL kolesterola, a njihove referentne vrijednosti prikazane su u tablici 2. Na temelju zabilježene terapije po dolasku određena je mogućnost suplementacije vitaminima.

Biokemijski parametri pacijenata mjereni su standardnim laboratorijskim metodama. Laboratorij KBC Zagreb ima akreditaciju Hrvatske akreditacijske agencije (HAA), te je za kvantitativno određivanje vitamina B₁₂ i folne kiseline u uzorcima ljudskog seruma korišten kompetitivni elektrokemiluminiscencijski test vezanja proteina (ECLIA). Vrijednosti folne kiseline između 13,5 – 45,3 nmol/L smatraju se normalnima, a vrijednosti iznad 45,3 nmol/L upućuju na povišene razine. Manjkom folne kiseline smatraju se razine u krvi niže od 13,4

nmol/L, a razine niže od 6,8 nmol/L ukazuju na ozbiljniju insuficijenciju (WHO, 2015). Manjak vitamina B₁₂ definiran je vrijednošću nižom od 250 pmol/L, a povišene razine vrijednošću višom od 650 pmol/L (Hannibal i sur., 2016).

Tablica 2. Popis analiziranih biokemijskih parametara i njihove referentne vrijednosti

Biokemijski parametar	Referentna vrijednost
Kolesterol (KOL) (mmol/L)	< 5,0
Trigliceridi (TGC) (mmol/L)	< 1,7
Kolesterol visoke gustoće (HDL-C) (mmol/L)	Ž: > 1,2 M: > 1,0
Kolesterol niske gustoće (LDL-C) (mmol/L)	< 1,4 (osobe s vrlo velikim rizikom) < 1,8 (osobe s velikim rizikom) < 2,6 (osobe s umjerenim rizikom) < 3,0 (osobe s malim rizikom)
Glukoza (GLC) (mmol/L)	4,4 – 6,4
Inzulin (pmol/L)	2,7 – 17,0
Vitamin B ₁₂ (pmol/L)	138 – 652
Folna kiselina (nmol/L)	7,0 – 46,4

3.3. Obrada podataka

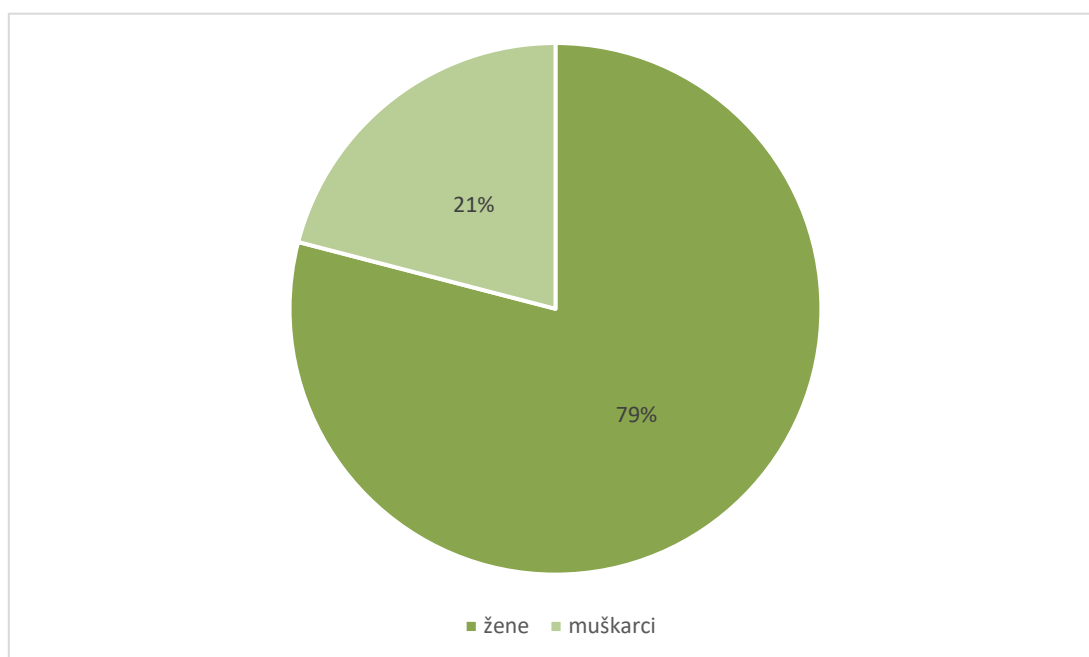
Svi podatci su uneseni te statistički obrađeni u programu Microsoft Excel 2021 i prikazani metodama deskriptivne statistike. Korištene funkcije u obradi podataka su funkcije postotak, srednja aritmetička sredina i standardna devijacija. Podatci su pokazivali normalnu distribuciju. Za ispitivanje korelacije između razine vitamina s antropometrijskim i biokemijskim parametara, korišten je Pearsonov test korelacije, uz dvokratnu distribuciju i razinu značajnosti 0,05. Za promatranje razlika između grupa ispitanika s adekvatnim i neadekvatnim statusom vitamina primijenjen je t-test.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Prikupljeni podatci ispitanika analizirani su s ciljem utvrđivanja nutritivnog statusa pacijenata s pretilosti te s posebnim osvrtom na status vitamina B₁₂ i folata.

4.1. ISPITANICI

Svim pacijentima pri dolasku na pregled zabilježeni su rezultati antropometrijskih mjerenja te je provedena biokemijska analiza krvi. Od ukupno 105 ispitanika, zabilježen je veći udio pacijenata ženskog spola (79 %) (slika 1). Na svjetskoj razini, prevalencija pretilosti prema spolu se razlikuje te je učestalija kod žena (World Health Organization, 2024). Veći udio ispitanika ženskog spola zabilježen je u istraživanju Krzizek i sur. (2018) gdje je 77,3 % ispitanika bilo ženskog spola, a praćen je nutritivni status pacijenata prije barijatrijske operacije. U njihovom istraživanju prosječan ITM je iznosio $44 \pm 9 \text{ kg/m}^2$, što pokazuje sličnost s ovim radom u kojem je prosječan ITM iznosio $43,4 \pm 8 \text{ kg/m}^2$. Prikupljeni antropometrijski podatci i dob ispitanika prikazani su u tablici 3. Podatci ukazuju na visoki ITM, povećani opseg struka, bokova i WHR. Povećani opseg struka, kao i sve viši stupanj ITM, povećava rizik za nastanak nezaraznih kroničnih bolesti (Champagne i Bray, 2017). Prema EUROSTATU iz 2019. godine, Hrvatska je u samom vrhu po udjelu osoba s prekomjernom tjelesnom masom, čak 65 %, dok pretilost ima oko 23 % odraslih osoba. Tako možemo reći da imamo najdeblje muškarce u Europi, njih oko 73 %, dok je u žena zastupljenost pretilosti niža (EUROSTAT, 2021). Iako je statistika slična, žene su češće potražile pregled u endokrinološkoj ambulanti radi prekomjerne tjelesne mase i pretilosti.



Slika 1. Podjela ispitanika s obzirom na spol (n=105)

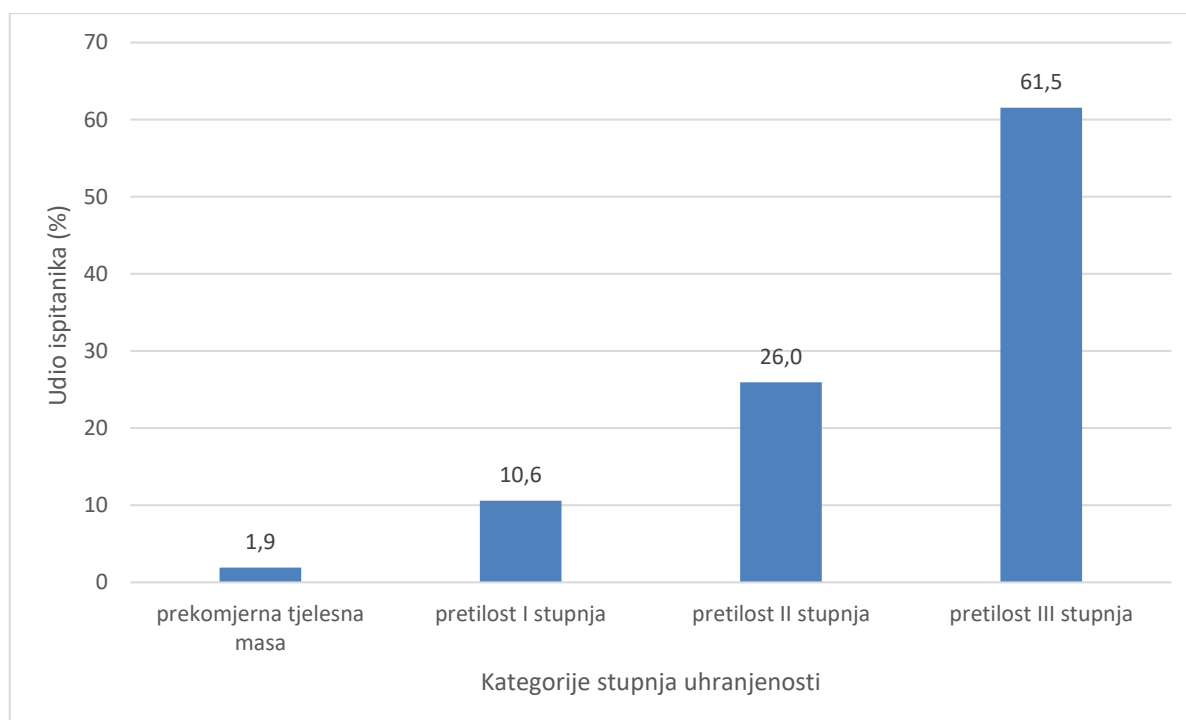
Tablica 3. Prikaz dobi i antropometrijskih parametara ispitanika u obliku srednje vrijednosti i standardne devijacije (n=105)

Parametar	Srednja vrijednost ± standardna devijacija
Dob (godine)	48 ± 12
Tjelesna masa (kg)	123,8 ± 29,5
Tjelesna visina (cm)	168 ± 9
ITM (kg/m ²)	43,4 ± 8,0
Opseg struka (cm)	127 ± 18
Opseg bokova (cm)	134 ± 14
WHR	0,95 ± 0,08

ITM – Indeks tjelesne mase

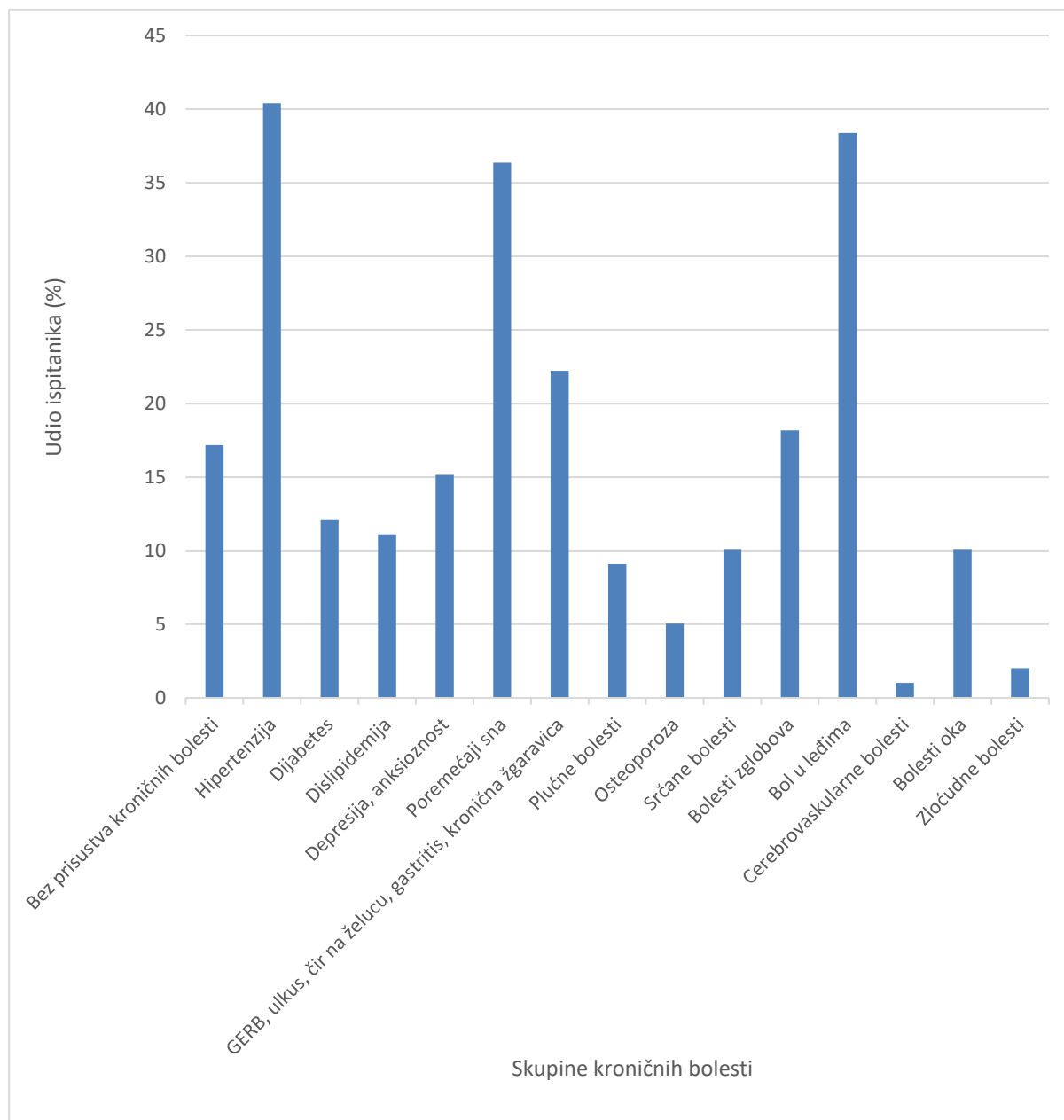
WHR – Omjer opsega struka i bokova

Ispitanici su podijeljeni s obzirom na vrijednost ITM (slika 2). ITM je jednostavan i lako dostupan dijagnostički alat za utvrđivanje nutritivnog statusa odraslih osoba (WHO, 2010). Najviše ispitanika svrstava se u treći stupanj uhranjenosti, njih 64. Drugom stupnju pripada 27 ispitanika, prvom stupnju pripada 11 ispitanika, a njih dvoje ima vrijednost ITM u kategoriji povišene tjelesne mase.



Slika 2. Udio ispitanika s obzirom na stupanj uhranjenosti (n=104)

Pretilost je često popraćena brojnim komorbiditetima (García i sur., 2009, Gamulin i sur., 2005), stoga je na slici 3 navedena učestalost kroničnih bolesti prisutnih kod ispitanika. Najčešće zabilježene kronične bolesti i komplikacije su hipertenzija (40 %), bolovi u leđima (38 %) i poremećaji sna (36 %). Pretilost povećava rizik nastanka poremećaja poput hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa i metaboličkog sindroma, a njihov nastanak dovodi se u vezu s manjkom mikronutrijenata. S druge strane, poremećaji poput atrofičnog gastritisa i resekcije ileuma mogu dovesti do manjka vitamina B₁₂ (Boachie i sur., 2020).



Slika 3. Prisustvo kroničnih bolesti i komplikacija kod ispitanika (n=99)

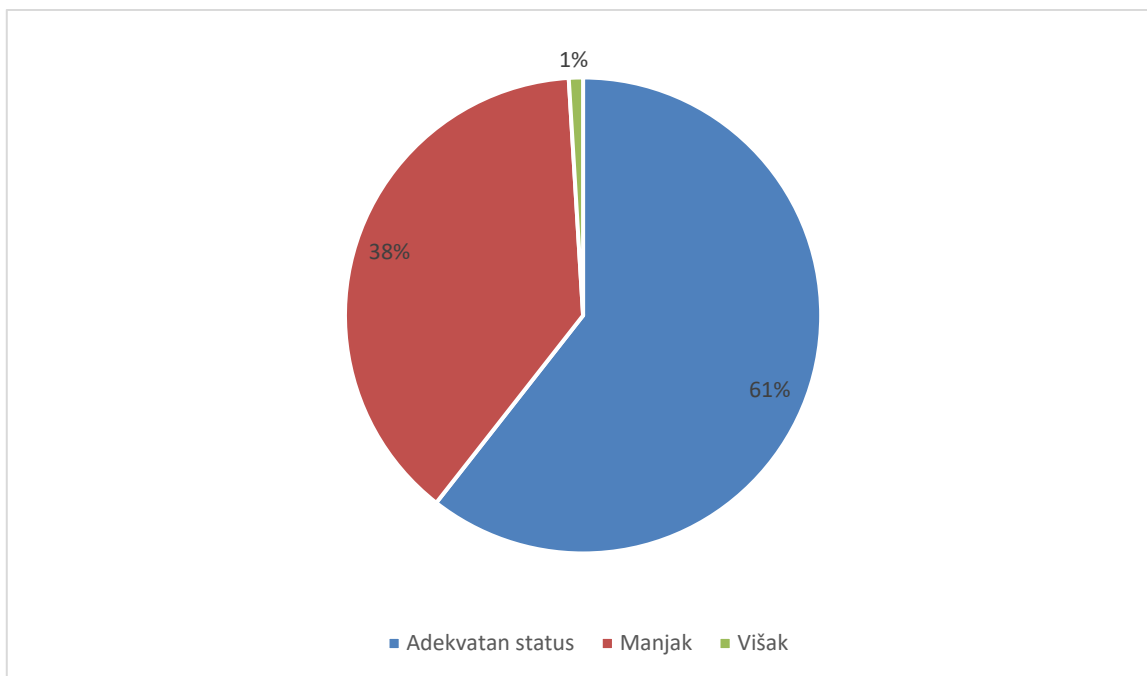
Manjak vitamina B₁₂ kod majke mogao bi se odraziti na njihovu djecu, koja tako postaju sklonija akumulaciji masnog tkiva i povišenim razinama inzulina, što se u kasnijim periodima života odražava na nastanak šećerne bolesti tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti (Boachie i sur., 2020). Za period života kada su se po prvi puta ispitanici susreli s izrazitom pretilošću, njih 17 % navelo je prije punoljetnosti, od čega 63 % do desete godine života. Probleme s pretilošću majke navelo je 41 % pacijenata (n=91), dok je probleme s pretilošću oca izjavilo 33 % pacijenata.

4.2. STATUS VITAMINA B₁₂ I SUPLEMENTACIJA

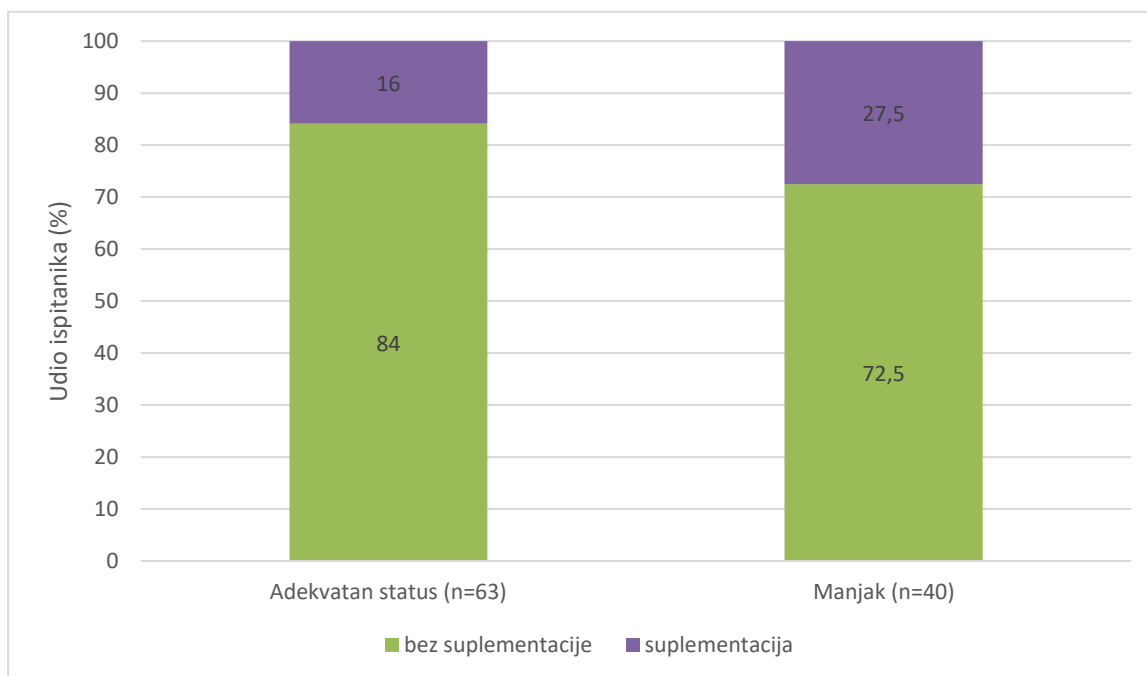
Utvrđivanje statusa vitamina B₁₂ korisno je zbog procjene rizika nastanka kardiovaskularnih bolesti. Adekvatan status vitamina B₁₂ pozitivno djeluje na kardiometaboličko zdravlje, tako što su serumske koncentracije proupalnih citokina povezane sa serumskom razinom vitamina B₁₂ (Al-Daghri i sur., 2016).

Prema preporučenoj vrijednosti od 250 pmol/L korištenoj za razlikovanje normalne razine vitamina B₁₂ od manjka te definiranje istog, adekvatna razina vitamina B₁₂ utvrđena je kod 61 % ispitanika (slika 4), od kojih njih 16 % uzima suplementaciju (slika 5). Manjak vitamina B₁₂ utvrđen je kod 38 % ispitanika (slika 4), od kojih njih 27,5 % uzima suplementaciju vitaminom B₁₂ (slika 5), dok jedan ispitanik ima razinu vitamina B₁₂ višu od 650 pmol/L. Aureli i sur. (2023), u svome istraživanju, zabilježili su da je niža razina vitamina B₁₂ povezana s većom tjelesnom masom, adipoznošću i lošijim metaboličkim zdravljem. Adekvatna razina može se pripisati enterohepatičkoj cirkulaciji i posljedično sporom razvoju manjka te uzimanju suplementacije (Temova Rakuša i sur., 2023). Naime, zabilježeno je da je suplementaciju vitaminom B₁₂ sveukupno uzimalo 20 % ispitanika. Izvori suplementacije vitaminom B₁₂ pokazali su se vrlo raznolikim. Pojavljuju se kao samostalni oblici poput metilkobalamina te onih koji su svom sastavu, osim vitamina B₁₂, sadrže druge vitamine kao što su B kompleks, multivitamini te kombinacije s mineralnim tvarima. Od njih, najčešće korišteni dodatak prehrani je metilkobalamin. Na temelju podataka NHANES studije (National Health and Nutrition Examination Survey) He i sur. (2020) zamijetili su da su osobe starije životne dobi i nižega ITM sklonije uzimanju suplementacije. Prema spolu, uzimanju suplemenata, sklonije su žene (He i sur., 2020). S obzirom na to što je u ovo istraživanje uključen veći broj žena, posljedično je zabilježen veći broj žena koje uzimaju suplementaciju vitaminom B₁₂, njih 18.

Slična istraživanja zabilježila su manju učestalost pojave manjka vitamina B₁₂, što se može pripisati korištenju različitih preporučenih vrijednosti. Krzizek i sur. (2018) zabilježili su manjak vitamina B₁₂ kod 5,1 % ispitanika od kojih niti jedan nije uzimao suplemente (Krzizek i sur., 2018). Istraživanje Pellegrini i sur. (2021) navodi manjak vitamina B₁₂ kod 10 % pacijenata. Također, niti jedan od ispitanika nije koristio suplemente. Zaključuju da je manjak mikronutrijenata vrlo čest među pretilim pacijentima prije barijatrijske operacije, te predlažu da buduće studije utvrde može li suplementacija prije barijatrijske operacije utjecati na ishode operacije i smanjiti komplikacije (Pellegrini i sur., 2021). Manjak kod 9,5 % ispitanika zabilježen je u studiji Lee i sur. (2019), međutim nedostaju podatci o mogućnosti suplementacije, koja bi mogla utjecati na rezultate. Pretpostavka je da bi suplementacija multivitaminima mogla biti ključna za smanjenje komplikacija nakon barijatrijske operacije (Lee i sur., 2019). Učestalost manjka vitamina B₁₂ kod 13 % ispitanika zabilježili su Geiker i sur. (2018).



Slika 4. Udio ispitanika s obzirom na status vitamina B₁₂ (n=104)



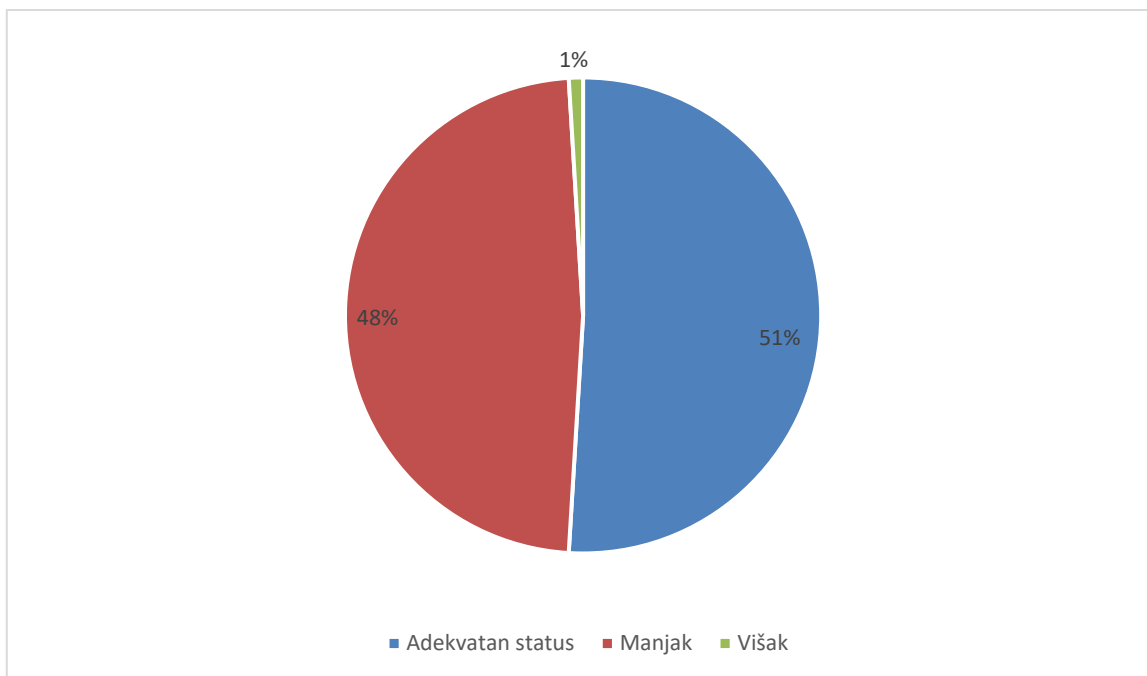
Slika 5. Udio ispitanika s obzirom na uzimanje suplementacije kod adekvatnog i manjkavog (<250 pmol/L) statusa vitamina B₁₂ (n=103)

4.3. STATUS FOLNE KISELINE I SUPLEMENTACIJA

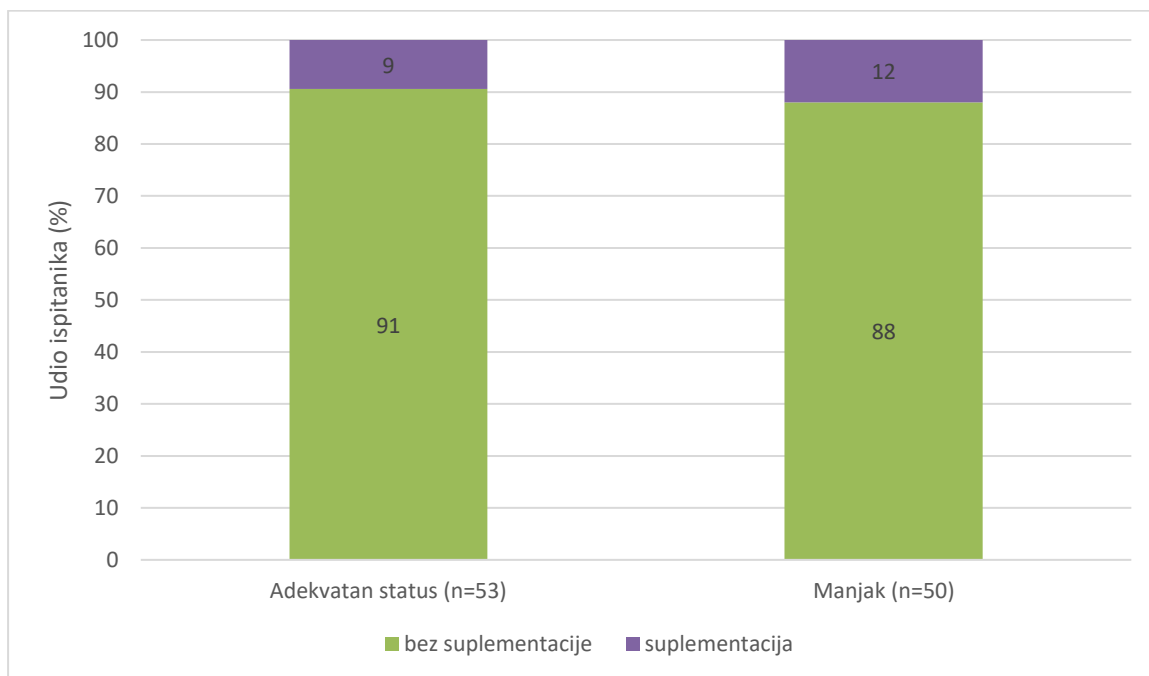
Rizični čimbenik povećane akumulacije lipida i nastanka adipoznosti, osim manjka vitamina B₁₂, mogao bi biti manjak folata (Chan i sur., 2022).

Kako je na laboratorijskim nalazima navedeno određivanje „folne kiseline“ u serumu, tako je u ovom radu prilikom interpretacije korišten pojam folna kiselina, iako se u ponekim nalazima i literaturi koriste oba pojma, folat i folna kiselina. Usporedbom s vrijednostima za adekvatan raspon (13,5 – 45,3 nmol/L) primijećeno je da 51 % ispitanika ima adekvatne razine folne kiseline (slika 6). Viša razina primijećena je kod jednog pacijenta, dok su razine niže od 13,5 nmol/L zabilježene kod 48 % ispitanika. Krzizek i sur. (2018) zabilježili su manjak folne kiseline češći kod osoba s višim stupnjem ITM. Istraživanje Pellegrini i sur. (2021) navodi manjak folne kiseline kod 33,5 % pacijenata, a istraživanje Lee i sur. (2019) navodi manjak folne kiseline kod 31 % ispitanika. Učestalost manjka kod 8 % ispitanika zabilježili su Geiker i sur. (2018), dok su prosječne vrijednosti ITM njihovih ispitanika bile niže i iznosile $32,7 \pm 3,5$ kg/m², za razliku od ranije navedenih istraživanja u kojima su ITM vrijednosti bile više od 40 kg/m².

Suplementaciju nekim od oblika folne kiseline uzimalo je ukupno 11 % ispitanika. Najčešće upotrebljavani oblici su pripravci folne kiseline (kod kojih u farmaceutskim pripravcima kao navedena djelatna tvar može biti folatna kiselina i pteroilmonoglutaminska kiselina), a pojavljuju se i B kompleks, multivitamini te kombinacije vitamina i mineralnih tvari. U ovom istraživanju od ukupno 11 osoba koje su uzimale suplementaciju folnom kiselinom, 8 osoba bilo je ženskog spola. Od ispitanika kojima je utvrđen manjak šestoro pacijenata uzimalo je suplemente folne kiseline, a od onih s adekvatnom razinom petero pacijenata je uzimalo suplemente folne kiseline (slika 7). Meta analizom Jafari i sur. (2023) uočeno je da suplementacija folnom kiselinom ne rezultira promjenom tjelesne mase i ITM, ali ipak za žene sa sindromom policističnih jajnika i osobe s razinom homocisteina višom od 15 μmol/L suplementacija folnom kiselinom može rezultirati smanjenjem ITM (Jafari i sur., 2023).



Slika 6. Udio ispitanika s obzirom na status folne kiseline (n=104)



Slika 7. Udio ispitanika s obzirom na uzimanje suplementacije kod adekvatnog i manjkavog (<13,5 nmol/L) statusa folne kiseline (n=103)

4.4. STATUS BIOKEMIJSKIH PARAMETARA I POVEZANOST VITAMINA S ANTROPOMETRIJSKIM I BIOKEMIJSKIM PARAMETARIMA

U tablici 4 prikazan je status laboratorijski često određivanih biokemijskih parametara, koji ukazuju na prisutnost poremećaja poput dislipidemije i oštećene tolerancije glukoze. Uz vidljiv manjak vitamina B₁₂ i folata, primijećeno je odstupanje od referentnih vrijednosti biokemijskih parametara. Posebno se to odnosi na HOMA indeks, vrijednost koja se dobije računski iz vrijednosti glukoze i inzulina, a služi za procjenu prisutnosti inzulinske rezistencije. Vrijednost HOMA indeksa u skladu s referentnim intervalima imalo je samo 8 % ispitanika. U istraživanju Haloul i sur. (2020), prosječni HOMA indeks pacijenata s pretilosti, čiji je prosječan ITM iznosio $50,6 \pm 1,1 \text{ kg/m}^2$, iznosio je $4,1 \pm 0,4$, što je značajno više od kontrolne skupine s prosječnim HOMA indeksom $1,9 \pm 0,1$ i ITM $24,9 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$. Osim toga, kod skupine ispitanika s pretilosti, zabilježili su povišene razine inzulina i snižene razine HDL (Haloul i sur., 2020).

Tablica 4. Prikaz statusa biokemijskih parametara ispitanika u obliku srednje vrijednosti i standardne devijacije te udjela ispitanika u skladu s preporučenim intervalima

Parametar	Srednja vrijednost ± standardna devijacija	Udio ispitanika unutar preporučenog intervala
Glukoza (mmol/L)	$5,2 \pm 0,72$	79 %
Inzulin (pmol/L)	$18,7 \pm 14,01$	62 %
HDL (mmol/L)	$1,3 \pm 0,33$	Muškarci 56 % Žene 86 %
LDL (mmol/L)	$3,0 \pm 0,78$	51 %
Trigliceridi (mmol/L)	$1,5 \pm 0,74$	66 %
Kolesterol (mmol/L)	$5,0 \pm 0,83$	48 %
HOMA-indeks	$5,0 \pm 4,31$	8 %

Uz praćenje razlika između skupina, Haloul i sur. (2020) promatrali su korelaciju antropometrijskih i biokemijskih parametara s razinom homocisteina, vitaminom B₁₂ i folnom kiselinom. Zabilježili su negativnu korelaciju folne kiseline s tjelesnom masom, visceralnom masom i razinom inzulina. Razina folne kiseline bila je niža u grupi pacijenata s pretilosti. Vrijednost vitamina B₁₂ također je bila niža u grupi pacijenta s pretilosti, a negativno je korelirala s tjelesnom masom, ukupnom tjelesnom masnom masom (FAT), razinom inzulina i HOMA indeksom (Haloul i sur., 2020).

Ispitane korelacije u ovom radu prikazane su u tablici 5, dok su ispitivane razlike između grupa ispitanika s adekvatnim i neadekvatnim statusom vitamina prikazane u tablici 6. Prema rezultatima, zabilježena je jedna statistički značajna korelacija, a odnosi se na negativnu povezanost folne kiseline s udjelom FAT. Koeficijent korelacije (r) iznosi – 0,260 što se interpretira kao slaba negativna povezanost.

Tablica 5. Prikaz povezanosti između vitamina B₁₂ i folne kiseline u serumu s odabranim antropometrijskim i biokemijskim parametrima

Parametar	Vitamin B ₁₂			Folna kiselina		
	Koeficijent korelacije (r)	p vrijednost	n	Koeficijent korelacije (r)	p vrijednost	n
Dob	0,148	0,133	104	0,190	0,054	104
Tjelesna masa	-0,081	0,413	104	-0,102	0,301	104
ITM	-0,066	0,506	103	-0,092	0,353	103
FAT (kg)	-0,083	0,510	65	-0,152	0,227	65
FAT (%)	-0,137	0,276	65	-0,260	0,036	65
Glukoza	0,090	0,415	85	-0,012	0,916	85
Inzulin	-0,059	0,584	86	-0,002	0,982	86
HOMA indeks	-0,009	0,945	62	-0,076	0,558	62
HDL	0,052	0,632	87	0,193	0,075	86
LDL	-0,050	0,643	87	-0,088	0,418	86
Trigliceridi	-0,077	0,481	86	-0,078	0,479	85
Kolesterol	-0,040	0,718	86	-0,060	0,583	85

ITM – Indeks tjelesne mase

FAT – Ukupna tjelesna masna masa

n – broj ispitanika

Podjelom ispitanika u skupine, s obzirom na utvrđenu razinu vitamina, promatrane su razlike u antropometrijskim i biokemijskim parametrima. U grupu neadekvatnog statusa vitamina B₁₂ svrstano je 40 ispitanika s razinom vitamina B₁₂ nižom od 250 pmol/L, dok je grupi adekvatnog statusa pripalo 63 ispitanika s utvrđenom adekvatnom razinom vitamina B₁₂. Grupi adekvatnog statusa folne kiseline činila su 53 ispitanika, a grupu neadekvatnog statusa 50 ispitanika s razinom folne kiseline nižom od 13,5 nmol/L. Usporedbom navedenih grupa nisu uočene razlike u promatranim antropometrijskim i biokemijskim parametrima.

Tablica 6. Prikaz usporedbe grupa ispitanika s adekvatnim i neadekvatnim statusom vitamina te odabranih antropometrijskih i biokemijskih parametara

Parametar	Vitamin B ₁₂			Folna kiselina		
	Adekvatni status	Neadekvatni status	p vrijednost	Adekvatni status	Neadekvatni status	p vrijednost
Dob	49 ± 11	47 ± 12	0,308	50 ± 12	46 ± 11	0,080
Tjelesna masa	124,6 ± 33,8	121,3 ± 20,9	0,586	121,0 ± 27,2	125,9 ± 31,1	0,394
ITM	43,2 ± 8,5	43,6 ± 7,4	0,794	42,2 ± 6,8	44,5 ± 8,8	0,143
FAT (kg)	57,0 ± 20,7	56,1 ± 12,8	0,830	55,7 ± 18,1	57,8 ± 17,6	0,656
Fat (%)	44,7 ± 7,9	46,9 ± 5,0	0,169	44,9 ± 7,8	47,1 ± 5,4	0,184
Glukoza	5,2 ± 0,7	5,2 ± 0,8	0,637	5,3 ± 0,7	5,2 ± 0,8	0,598
Inzulin	19,1 ± 15,3	18,3 ± 12,5	0,800	19,8 ± 16,7	17,9 ± 11,2	0,539
HOMA indeks	5,5 ± 4,8	4,5 ± 3,6	0,398	4,9 ± 4,6	5,3 ± 4,1	0,163
HDL	1,4 ± 0,3	1,2 ± 0,3	0,074	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,3	0,813
LDL	2,9 ± 0,8	3,2 ± 0,6	0,082	3,0 ± 0,9	3,1 ± 0,7	0,691
Trigliceridi	1,4 ± 0,7	1,7 ± 0,8	0,159	1,6 ± 0,8	1,5 ± 0,6	0,274
Kolesterol	4,9 ± 0,9	5,1 ± 0,7	0,209	5,0 ± 0,8	5,0 ± 0,8	0,973

ITM – Indeks tjelesne mase

FAT – Ukupna tjelesna masna masa

Brojna istraživanja ispitala su korelaciju određivanih vitamina u serumu s različitim antropometrijskim i biokemijskim parametrima ispitanika s pretilosti, no mnoga od njih su pronašla samo poneke značajne korelacije. Tako je i u ovom radu zabilježena samo jedna statistički značajna, ali slaba korelacija koja se odnosi na antropometrijske parametre, dok vrijednosti biokemijskih parametara nisu pokazivale korelaciju s vitaminima. Zanimljivo je to što je s razinom folne kiseline korelirao FAT izražen kao udio ukupne tjelesne mase, ali ne i FAT izražena kao masa.

Istraživanje Lee i Jung (2022) izvijestilo je o negativnoj korelaciji razine folne kiseline u serumu i ITM. Osim ITM, za definiranje pretilosti koristili su nekoliko kriterija, između ostalog, opseg struka te omjer opsega struka i tjelesne visine (WHtR), ali statistički značajna povezanost uočena je jedino s ITM (Lee i Jung, 2022). Uzimanjem različitih kriterija za definiranje pretilosti

poput udjela FAT, opsega struka i udjela visceralnog masnog tkiva Fu i sur. (2023) pokazali su da su ti kriteriji negativno povezani s razinama vitamina B skupine. Iz te skupine, folna kiselina pokazivala je negativnu korelaciju s FAT udjelom i visceralnim masnim tkivom (Fu i sur., 2023). U istraživanju Mlodzik-Czyzewska i sur. (2020) status folne kiseline u serumu negativno je korelirao s ITM te WHR. Niži prehrambeni unos folata i serumska koncentracija folne kiseline povezani su s višim udjelom FAT i opsegom struka, a pretpostavka je da visoka razina folne kiseline može biti zaštitnički čimbenik protiv pretilosti (Mlodzik-Czyzewska i sur., 2020). Što se tiče ostalih biomarkera folata, status RBC folata pokazao je pozitivnu povezanost s ITM. Uz to, prehrambeni unos folata i serumska koncentracija folata pokazali su se manjkavim kod grupe ispitanika s pretilosti (Bird i sur., 2015).

U ovom radu povezanost razine vitamina B₁₂ s ispitanim parametrima nije pronađena, iako je niska razina vitamina B₁₂ među pretilim pacijentima, tj. negativna povezanost razine vitamina B₁₂ u serumu s ITM, uočena u brojnim istraživanjima (Aureli i sur., 2023; Baltaci i sur., 2014). U istraživanju Baltaci i sur. (2014) razine vitamina B₁₂ bile su znatno niže kod pacijenata s pretilosti u usporedbi s kontrolnom skupinom. Niže razine vitamina B₁₂ zabilježene su kod pacijenata s metaboličkim sindromom i inzulinskom rezistencijom. Uočena je umjerena negativna povezanost razine vitamina B₁₂ s ITM ($r = -0,221$, $p = 0,001$), te slabe negativne povezanosti s inzulinskom rezistencijom ($r = -0,078$, $p = 0,048$), FAT ($r = -0,090$, $p = 0,031$) i udjelom FAT ($r = -0,230$, $p = 0,001$) (Baltaci i sur., 2014). Sun i sur. (2019) zaključuju kako pojedinci s višom razinom B₁₂ imaju manju vjerojatnost biti pretili. U radu Mercantepe (2023) istraživana je veza između vitamina B₁₂, pretilosti i dijabetesa. Dijagnozu dijabetesa imalo je 22,5 % ispitanika, ali statistički značajna povezanost između razine vitamina B₁₂ s ITM i dijabetesom nije utvrđena. Utvrđena je pozitivna povezanost vitamina B₁₂ i ITM s dobi (Mercantepe, 2023).

Suprotno tome, u ovom radu nije uočena povezanost s dobi. Postavljenu dijagnozu dijabetesa u ovom radu imalo je 13 % pacijenata, a 22 % predijabetesa. Dijagnoza predijabetesa postavljena je na temelju određivanja glukoze u krvi, ukoliko je natašte iznosila 5,6 – 6,9 mmol/L, te nakon 2 sata u testu opterećenja glukozom (OGTT) 7,8 – 11,1 mmol/L.

U terapiji pretilih pacijenata s dijabetesom vrlo često koristi se lijek metformin, koji osim što snižava razinu glukoze, može se odraziti na status vitamina B₁₂ i uzrokovati njegov manjak (Temova Rakuša i sur., 2023; Boachie i sur., 2020).

Pretpostavlja se da manjak vitamina B₁₂ utječe na parametre lipida, povećava razinu triglicerida i snižava razinu HDL koji posljedično povećavaju rizik za razvoj dijabetesa, pretilosti i kardiovaskularnih bolesti (Sezgin i Becel, 2019). Sezgin i Becel (2019) zabilježili su slabu pozitivnu povezanost vitamina B₁₂ s HDL ($r = 0,278$, $p = 0,001$) te slabu negativnu povezanost s trigliceridima ($r = 0,322$, $p = 0,001$). Povezanost između LDL i vitamina B₁₂ nije bila statistički

značajna. Uz to, uočena je pozitivna korelacija triglicerida i negativna korelacija HDL s glukozom, ali bez povezanosti glukoze s vitaminom B₁₂. Iz navedenog, zaključili su da vitamin B₁₂ utječe na parametre lipida (Sezgin i Becel, 2019). Status vitamina B₁₂ nije imao utjecaj na HDL, LDL i ukupni kolesterol u istraživanju Aureli i sur. (2023).

Osim niske razine vitamina B₁₂, Li i sur. (2017) uočili su da je paralelno visoka razina folata i niska razina vitamina B₁₂ kod pacijenata s pretilosti povezana s inzulinskom rezistencijom i komponentama metaboličkog sindroma (Li i sur., 2017).

Pregledom literature uočeno je korištenje različitih referentnih intervala u istraživanjima za vrijednosti vitamina B₁₂ i folata. Primjerice, najčešće upotrebljavanje vrijednosti koje upućuju na manjak vitamina B₁₂ su od 120 do 220 pmol/L. Zbog toga se preporuča provjera drugih biomarkera nedostatka vitamina B₁₂ poput homocisteina i metilmalonilne kiseline (Boachie i sur., 2020).

U ovom radu nisu se procjenjivale optimalne vrijednosti vitamina B₁₂ i folne kiseline s promatranim antropometrijskim i biokemijskim parametrima, nego s onim razinama koje su najčešće primjenjivanje kao adekvatne i neadekvatne razine vitamina B₁₂ i vitamina B₉.

Osjetljivost metode bila bi veća kada bi mogli određivati unutar folne kiseline radi i se o aktivnom folatu (5-MTHF) ili o UMFA.

5. ZAKLJUČCI

1. U promatranoj populaciji pacijenata s pretilosti (n=105) adekvatan status vitamina B₁₂ (>250 pmol/L) utvrđen je kod 61 % ispitanika, a suplemente vitamina B₁₂ uzima 20 % pacijenata.
2. Status folata pokazao se adekvatnim (>13,5 nmol/L) kod 51 % ispitanika, a suplementaciju folnom kiselinom uzima 11 % pacijenata.
3. Uz često zabilježen manjak vitamina B₁₂ i folne kiseline, velik udio pacijenata ima status lipidnog profila izvan granica referentnih vrijednosti. Nije utvrđena razlika u promatranim parametrima između pacijenta s adekvatnim i neadekvatnim statusom vitamina. Usporedbom korelacija vitamina s antropometrijskim i biokemijskim parametrima uočena je slaba negativna povezanost između statusa folne kiseline u serumu i udjela ukupne tjelesne masne mase.
4. S obzirom na rastući problem pretilosti i brojnih popratnih poremećaja, kao i prisutnost malnutricije, potrebno je pratiti status vitamina B₁₂ i folata kako bi se mogao korigirati te kako bi se spriječile daljnje komplikacije.

6. POPIS LITERATURE

- Aballay LR, Osella AR, De La Quintana AG, Diaz M del P (2016) Nutritional profile and obesity: results from a random-sample population-based study in Córdoba, Argentina. *Eur J Nutr* **55**, 675–685. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0887-0>
- Al-Daghri NM, Rahman S, Sabico S, Yakout S, Wani K, Al-Attas OS i sur. (2016) Association of vitamin B₁₂ with pro-inflammatory cytokines and biochemical markers related to cardiometabolic risk in Saudi subjects. *Nutrients* **8**, 460. <https://doi.org/10.3390/nu8090460>
- Al-Musharaf S, Aljuraiban GS, Al-Ajllan L, Al-Khalidi N, Aljazairy EA, Hussain SD i sur. (2022) Vitamin B₁₂ status and gut microbiota among Saudi females with obesity. *Foods* **11**, 4007. <https://doi.org/10.3390/foods11244007>
- Ashok T, Puttam H, Tarnate VCA, Jhaveri S, Avanthika C, Trejo Treviño AG i sur. (2021) Role of vitamin B₁₂ and folate in metabolic syndrome. *Cureus* **13**, 18521. <https://doi.org/10.7759/cureus.18521>
- Astrup A, Bügel S (2019) Overfed but undernourished: recognizing nutritional inadequacies/deficiencies in patients with overweight or obesity. *Int J Obes* **43**, 219–232. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0143-9>
- Aureli A, Recupero R, Mariani M, Manco M, Carlomagno F, Bocchini S, i sur. (2023) Low levels of serum total vitamin B₁₂ are associated with worse metabolic phenotype in a large population of children, adolescents and young adults, from underweight to severe obesity. *Int J Mol Sci* **24**, 16588. <https://doi.org/10.3390/ijms242316588>
- Baltaci D, Kutlucan A, Yılmaz A (2014) Association of vitamin B₁₂ with obesity, overweight, insulin resistance and metabolic syndrome, and body fat composition; primary care-based study. *Med Glas* **10**, 203–210.
- Bird JK, Ronnenberg AG, Choi SW, Du F, Mason JB, Liu Z (2015) Obesity is associated with increased red blood cell folate despite lower dietary intakes and serum concentrations. *J Nutr* **145**, 79–86. <https://doi.org/10.3945/jn.114.199117>
- Boachie J, Adaikalakoteswari A, Samavat J, Saravanan P (2020) Low vitamin B₁₂ and lipid metabolism: evidence from pre-clinical and clinical studies. *Nutrients* **12**, 1–20. <https://doi.org/10.3390/nu12071925>
- Bradley M, Melchor J, Carr R, Karjoo S (2023) Obesity and malnutrition in children and adults: A clinical review. *Obes Pillars* **8**, 100087. <https://doi.org/10.1016/j.obpill.2023.100087>
- Bray GA (2023) Beyond BMI. *Nutrients* **15**. <https://doi.org/10.3390/nu15102254>
- Champagne CM, Bray GA (2017) Nutritional status: an overview of methods for assessment. U: Temple NJ, Wilson T, Bray GA (ured.) Nutrition guide for physicians and related healthcare professionals, 2 izd., Humana Cham, str. 351–360.
- Chan CW, Chan PH, Lin BF (2022) Folate deficiency increased lipid accumulation and leptin production of adipocytes. *Front Nutr* **9**, 852451. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.852451>
- Ducrot P, Méjean C, Aroumougame V, Ibanez G, Allès B, Kesse-Guyot E i sur. (2017) Meal planning is associated with food variety, diet quality and body weight status in a large sample of French adults. *Int J Behav Nutr Physiol Act* **14**, 12. <https://doi.org/10.1186/s12966-017-0461-7>
- EFSA (2019) Dietary Reference Values for the EU. EFSA – European Food Safety Authority <https://multimedia.efsa.europa.eu/drvs/index.htm>. Pristupljeno 12. lipnja 2024.
- EUROSTAT (2021) Over half of adults in the EU are overweight. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/ddn-20210721-2>. Pristupljeno 14. srpnja 2024.
- Fu L, Li YN, Luo D, Deng S, Hu YQ (2019) Plausible relationship between homocysteine and obesity risk via MTHFR gene: A meta-analysis of 38,317 individuals implementing mendelian randomization. *Diabetes, Metab Syndr Obes* **12**, 1201–1212. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S205379>
- Fu Y, Zhu Z, Huang Z, He R, Zhang Y, Li Y i sur. (2023) Association between Vitamin B and

- obesity in middle-aged and older chinese adults. *Nutrients* **15**, 483. <https://doi.org/10.3390/nu15030483>
- Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. (2005) Patofiziologija, 6. izd., Medicinska naklada, Zagreb, str. 193-250.
- García OP, Long KZ, Rosado JL (2009) Impact of micronutrient deficiencies on obesity. *Nutr Rev* **67**, 559–572. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00228.x>
- Geiker NRW, Veller M, Kjoelbaek L, Jakobsen J, Ritz C, Raben A i sur. (2018) Effect of low energy diet for eight weeks to adults with overweight or obesity on folate, retinol, vitamin B₁₂, D and e status and the degree of inflammation: A post hoc analysis of a randomized intervention trial. *Nutr Metab* **15**, 24. <https://doi.org/10.1186/s12986-018-0263-1>
- Green R (2011) Indicators for assessing folate and vitamin B₁₂ status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Am J Clin Nutr* **94**, 666–672. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.009613>
- Guyton AC i Hall JE (2017) Medicinska fiziologija, 13. izd., Medicinska naklada, Zagreb, str. 449, 452, 844, 865, 894 – 899.
- Haloul M, Vinjamuri SJ, Naquiallah D, Mirza MI, Qureshi M, Hassan C i sur. (2020) Hyperhomocysteinemia and low folate and vitamin B₁₂ are associated with vascular dysfunction and impaired nitric oxide sensitivity in morbidly obese patients. *Nutrients* **12**, 1–21. <https://doi.org/10.3390/nu12072014>
- Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, Behringer S, Grünert SC, Spiekerkoetter U i sur. (2016) Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B₁₂ Deficiency. *Front Mol Biosci* **3**, 27. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2016.00027>
- He Z, Barrett LA, Rizvi R, Tang X, Payrovnaziri SN, Zhang R (2020) Assessing the use and perception of dietary supplements among obese patients with National Health and Nutrition Examination Survey. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*, **2020**, 231–240.
- Jafari A, Gholizadeh E, Sadrmanesh O, Tajpour S, Yarizadeh H, Zamani B i sur. (2023) The effect of folic acid supplementation on body weight and body mass index: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN* **53**, 206–213. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.11.020>
- Kobylińska M, Antosik K, Decyk A, Kurowska K (2022) Malnutrition in Obesity: Is It Possible? *Obes Facts* **15**, 19–25. <https://doi.org/10.1159/000519503>
- Krzizek EC, Brix JM, Herz CT, Kopp HP, Schernthaner GH, Schernthaner G i sur. (2018) Prevalence of micronutrient deficiency in patients with morbid obesity before bariatric Surgery. *Obes Surg* **28**, 643–648. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2902-4>
- Lee MR, Jung SM (2022) Serum folate related to five measurements of obesity and high-sensitivity C-reactive protein in Korean adults. *Nutrients* **14**, 3461. <https://doi.org/10.3390/nu14173461>
- Lee PC, Ganguly S, Dixon JB, Tan HC, Lim CH, Tham KW (2019) Nutritional deficiencies in severe obesity: a multiethnic Asian cohort. *Obes Surg* **29**, 166–171. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3494-3>
- Li W, Tang R, Ouyang S, Ma F, Liu Z, Wu J (2017) Folic acid prevents cardiac dysfunction and reduces myocardial fibrosis in a mouse model of high-fat diet-induced obesity. *Nutr Metab* **14**, 68. <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0224-0>
- Li Z, Gueant-Rodriguez RM, Quilliot D, Sirveaux MA, Meyre D, Gueant JL i sur. (2017) Folate and vitamin B₁₂ status is associated with insulin resistance and metabolic syndrome in morbid obesity. *Clin Nutr* **37**, 1700–1706. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.07.008>
- Mader S, Rubach M, Schaecke W, Röger C, Feldhoffer I, Thalmeier EM (2020) Healthy nutrition in Germany: A survey analysis of social causes, obesity and socioeconomic status. *Public Health Nutr* **23**, 2109–2123. <https://doi.org/10.1017/S1368980019004877>
- Mercantepe F (2023) Relationship of vitamin B₁₂ levels with different degrees of obesity and diabetes mellitus. *Cureus* **15**, 47352. <https://doi.org/10.7759/cureus.47352>
- Mlodzik-Czyzewska MA, Malinowska AM, Chmurzynska A (2020) Low folate intake and serum levels are associated with higher body mass index and abdominal fat accumulation: A

- case control study. *Nutr J* **19**, 53. <https://doi.org/10.1186/s12937-020-00572-6>
- Ozato N, Saito S, Yamaguchi T, Katashima M, Tokuda I, Sawada K i sur. (2019) Association between nutrients and visceral fat in healthy Japanese adults: A 2-year longitudinal study
brief title: Micronutrients associated with visceral fat accumulation. *Nutrients* **11**, 2698. <https://doi.org/10.3390/nu11112698>
- Pellegrini M, Rahimi F, Boschetti S, Devecchi A, De Francesco A, Mancino MV i sur. (2021) Pre-operative micronutrient deficiencies in patients with severe obesity candidates for bariatric surgery. *J Endocrinol Invest* **44**, 1413–1423. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01439-7>
- Ramos RJ, Mottin CC, Alves LB, Mulazzani CM, Padoin AV (2021) Vitamin B12 supplementation orally and intramuscularly in people with obesity undergoing gastric bypass. *Obes Res Clin Pract* **15**, 177–179. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.02.002>
- Rauber F, Steele EM, da Costa Louzada ML, Millett C, Monteiro CA, Levy RB (2020) Ultra-processed food consumption and indicators of obesity in the United Kingdom population (2008–2016). *PLoS One* **15**, 0232676. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232676>
- Rippin HL, Hutchinson J, Jewell J, Breda JJ, Cade JE (2019) Portion size of energy-dense foods among french and UK adults by BMI status. *Nutrients* **11**, 12. <https://doi.org/10.3390/nu11010012>
- Scaglione F, Panzavolta G (2014) Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica* **44**, 480–488. <https://doi.org/10.3109/00498254.2013.845705>
- Sezgin Y, Becel S (2019) Comparison of serum lipid parameters and serum vitamin B₁₂ levels. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* **10**. <https://doi.org/10.4328/jcam.5882>
- Shah R V, Murthy VL, Abbasi SA, Blankstein R, Kwong RY, Goldfine AB i sur. (2014) Visceral adiposity and the risk of metabolic syndrome across body mass index the MESA study. *JACC Cardiovasc Imaging* **7**, 1221–1235. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.07.017>
- Sim AY, Lim EX, Forde CG, Cheon BK (2018) Personal relative deprivation increases self-selected portion sizes and food intake. *Appetite* **121**, 268–274. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.11.100>
- Sugandhi V V., Pangeni R, Vora LK, Poudel S, Nangare S, Jagwani S i sur. (2024) Pharmacokinetics of vitamin dosage forms: A complete overview. *Food Sci Nutr* **12**, 48–83. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3787>
- Sun Y, Sun M, Liu B, Du Y, Rong S, Xu G i sur. (2019) Inverse association between serum vitamin B12 concentration and obesity among adults in the United States. *Front Endocrinol* **10**, 414. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00414>
- Temova Rakuša Ž, Roškar R, Hickey N, Geremia S (2023) Vitamin B₁₂ in foods, food supplements, and medicines—A review of its role and properties with a focus on its stability. *Molecules* **28**, 240. <https://doi.org/10.3390/molecules28010240>
- Watanabe F, Bito T (2018) Vitamin B₁₂ sources and microbial interaction. *Exp Biol Med* **243**, 148–158. <https://doi.org/10.1177/1535370217746612>
- Wiebe N, Field CJ, Tonelli M (2018) A systematic review of the vitamin B₁₂, folate and homocysteine triad across body mass index. *Obesity Reviews* **19**, 1608–1618. <https://doi.org/10.1111/obr.12724>
- Wiechert M, Holzapfel C (2022) Nutrition concepts for the treatment of obesity in adults. *Nutrients* **14**, 169. <https://doi.org/10.3390/nu14010169>
- WHO (2010) A healthy lifestyle - WHO recommendations. WHO-World Health Organization, <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>. Pristupljeno 12. lipnja 2024.
- WHO (2024) Obesity and overweight. WHO-World Health Organization, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Pristupljeno 10. travnja 2024.
- World Health Organization (2024) World health statistics 2024: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva, str. 71.
- WHO (2015) Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status in

populations. *Vitam Miner Nutr Inf Syst*, **7**.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162114/WHO_NMH_NHD_EPG_15.01.pdf?ua=1

Izjava o izvornosti

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

Ana Novosel
Vlastoručni potpis