



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Александар А. Антонијевић

**Утицај физичке активности на
антропометријске, кардиоваскуларне,
метаболичке и биохемијске параметре код
пацијената са дијабетес мелитусом типа 2**

докторска дисертација

Крагујевац, 2022. године



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Aleksandar A. Antonijević

**Uticaj fizičke aktivnosti na antropometrijske,
kardiovaskularne, metaboličke i biohemijske
parametre kod pacijenata sa dijabetes
melitusom tipa 2**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2022.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Aleksandar A. Antonijevic

**The effects of physical activity on
anthropometric, cardiovascular, metabolic and
biochemical parameters in patients with type 2
diabetes mellitus**

doctoral dissertation

Kragujevac, 2022.

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>Аутор</i>
Име и презиме: Александар Антонијевић
Датум и место рођења: 12.03.1960. године, Пожега, Република Србија
Садашње запослење: начелник поливалентне патронажне службе са центром за превентивне активности и саветовалиште за дијабетес Дома здравља Пожега
<i>Докторска дисертација</i>
Наслов: Утицај физичке активности на антропометријске, кардиоваскуларне, метаболичке и биохемијске параметре код пацијената са дијабетес мелитусом типа 2
Број страница: 91
Број слика: 1 слика, 21 табела, 25 графика
Број библиографских података: 226
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац
Научна област (УДК): медицина
Ментор: Проф. др Владимир Живковић
<i>Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 12.09.2019.
Број одлуке и датум прихватања теме докторске/уметничке дисертације: бр. IV-03-9/9 од 22.01.2020.
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: <ol style="list-style-type: none">1. Проф. др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник;2. Доц. др Јована Јоксимовић Јовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан;3. Проф. др Драган Радовановић, редовни професор Факултета физичке културе и спорта Универзитета у Нишу за ужу научну област Физиологија, члан.
Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације:
Датум одбране дисертације:

IDENTIFIKACIONA STRANICA DOKTORSKE DISERTACIJE

<i>Autor</i>
Ime i prezime: Aleksandar Antonijević
Datum i mesto rođenja: 12.03.1960. godine, Požega, Republika Srbija
Sadašnje zaposlenje: načelnik polivalentne patronažne službe sa centrom za preventivne aktivnosti i savetovalište za dijabetes Doma zdravlja Požega
<i>Doktorska disertacija</i>
Naslov: Uticaj fizičke aktivnosti na antropometrijske, kardiovaskularne, metaboličke i biohemijske parametre kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2
Broj stranica: 91
Broj slika: 1 slika, 21 tabela, 25 grafika
Broj bibliografskih podataka: 226
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac
Naučna oblast (UDK): medicina
Mentor: Prof. dr Vladimir Živković
<i>Ocena i odbrana</i>
Datum prijave teme: 12.09.2019.
Broj odluke i datum prihvatanja teme doktorske/umetničke disertacije: бр. IV-03-9/9 од 22.01.2020.
Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenosti uslova kandidata: <ol style="list-style-type: none">1. Prof. dr Aleksandar Đukić, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Patološka fiziologija, predsednik;2. Doc. dr Jovana Joksimović Jović, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Fiziologija, član;3. Prof. dr Dragan Radovanović, redovni profesor Fakulteta fizičke kulture i sporta Univerziteta u Nišu za užu naučnu oblast Fiziologija, član.
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije:
Datum odbrane disertacije:

DOCTORAL DISSERTATION IDENTIFICATION PAGE

<i>Author</i>
Name and surname: Aleksandar Antonijevic
Date and place of birth: 12.03.1960., Pozega, Republic of Serbia
Current employment: head of the polyvalent patronage service with the Center for preventive activities and the diabetes counseling of the Pozega health center
<i>Doctoral Dissertation</i>
Title: The effects of physical activity on anthropometric, cardiovascular, metabolic and biochemical parameters in patients with type 2 diabetes mellitus
No. of pages: 191
No. of images: 1 image, 21 tables, 25 graphs
No. of bibliographic data: 226
Institution and place of work: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac
Scientific area (UDK): medicine
Mentor: Assoc. prof. Vladimir Zivkovic
<i>Grade and Dissertation Defense</i>
Topic Application Date: 12.09.2019.
Decision number and date of acceptance of the doctoral/artistic dissertation topic: no IV-03-9/9 from 22.01.2020.
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate: <ol style="list-style-type: none">1. Prof. dr Aleksandar Djukic, Full professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Pathological physiology, president;2. Prof. dr Jovana Joksimovic Jovic, Assistant Professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Physiology, member;3. Prof. dr Dragan Radovanovic, Full professor at the Faculty of physical culture and sport, University of Nis, Physiology, member.
Commission for evaluation and defense of the doctoral dissertation:
Date of Dissertation Defense:

Сажетак

Увод: Иако је познато да редовна физичка активност смањује учесталост и озбиљност компликација шећерне болести, поставља се кључно питање типа, интензитета и трајања физичке активности која може да оствари овакве позитивне исходе? Будући да на поменуто питање још увек нема јединственог одговора (нарочито у нашој земљи) и да су доступни подаци неусаглашени, сматрали смо да би било од интереса да се спроведе истраживање које би испитало ефекте шестомесечног програма аеробног тренинга на клиничку слику особа са дијабетес мелитусом типа 2.

Циљ: Испитивање утицаја структурисаног програма физичке активности у трајању од 6 месеци на антропометријске, кардиоваскуларне, метаболичке и биохемијске параметре код пацијената са дијабетес мелитусом типа 2.

Метод: Истраживање је обухватило групу од 200 испитаника - 40 контролних и 160 пацијената оболелих од дијабетес мелитуса типа 2 (оба пола, старости од 30 – 60 година) који су лечени у Саветовалишту за дијабетес при специјалистичкој ординацији опште медицине организационе јединице Дома здравља Пожега. Поред контролне групе, испитаници су били сврстани у 5 група у зависности од типа фармаколошке терапије (инсулин или орални антидијабетици) и примене аеробне физичке активности типа брзог хода током 6 месеци. Првог дана отпочињања тренажног протокола (пре физичке активности) и након 6 месеци свим испитаницима су праћени следећи параметри: индекс телесне масе - ВМI, гликолизирани хемоглобин - НbA1C, гликемија и инсулинемија наше, артеријски крвни притисак, биохемијски маркери крви (липидни профил, ензими јетре, бубрежни показатељи и запаљенски маркери) и параметри оксидационог стреса. Аеробна активност је била умереног интензитета, што одговара 40-60% максималне потрошње кисеоника (за већину људи са дијабетесом тип 2, брзо ходање је вежбање умереног интензитета).

Резултати: Шестомесечни програм тренинга може се довести у везу са значајнијом редукцијом хипертензије, ефикаснијом контролом гликемије и бољим липидним профилем у односу на фармаколошку терапију дијабетеса 2, што доприноси значајнијем смањењу укупног кардиоваскуларног ризика код ових пацијената. Осим тога, примена аеробног вида физичке активности код наших испитаника се повезује са бољим оксидационим статусом, што доприноси мањем ризику од развоја микро и макро компликација шећерне болести типа 2.

Кључне речи: физичка активност, дијабетес мелитус типа 2, гликемија, липидни профил, оксидациони стрес

Abstract

Introduction: Although regular physical activity is known to reduce the frequency and severity of diabetes complications, the key question is the type, intensity and duration of physical activity that can achieve such positive outcomes? Since there is still almost no answer to this question (especially in our country) and the available data are inconsistent, we thought it would be interesting to conduct a study to examine the effects of a six-month aerobic training program on the clinical picture of people with diabetes mellitus 2.

Objective: Investigation of the impact of a structured physical activity program lasting 6 months on anthropometric, cardiovascular, metabolic and biochemical parameters in patients with type 2 diabetes mellitus.

Methods: The study included a group of 200 subjects - 40 control and 160 patients with type 2 diabetes mellitus (both sexes, aged 30-60 years) who were treated at the Diabetes Counseling Center at the specialist general practice of the Pozega health center. In addition to the control group, the subjects were classified into 5 groups depending on the type of pharmacological therapy (insulin or oral antidiabetics) and the use of aerobic physical activity of the walking type for 6 months. On the first day of starting the training protocol (before physical activity) and after 6 months, all subjects were monitored for the following parameters: body mass index - BMI, glycosylated hemoglobin - HbA1C, fasting blood glucose and insulinemia, arterial blood pressure, biochemical blood markers, lipid profile, liver enzymes, renal indicators and inflammatory markers) and oxidative stress parameters. Aerobic activity was of moderate intensity, which corresponds to 40-60% of maximum oxygen consumption (for most people with type 2 diabetes, brisk walking is exercise of moderate intensity).

Results: A six-month training program can be associated with a significant reduction in hypertension, more effective glycemic control and a better lipid profile compared to the pharmacological therapy of diabetes 2, which contributes to a significant reduction in overall cardiovascular risk in these patients. In addition, the use of aerobic physical activity in our subjects was associated with better oxidative status, which contributes to a lower risk of developing micro and macro complications of type 2 diabetes.

Key words: physical activity, type 2 diabetes mellitus, glycemia, lipid profile, oxidative stress

САДРЖАЈ

I	УВОД	11
1.	Дијабетес мелитус.....	11
1.1.	Дефиниција и типови дијабетес мелитуса.....	11
1.2.	Епидемиологија дијабетес мелитуса.....	14
1.3.	Патогенеза дијабетес мелитус тип 2	16
1.4.	Дијагноза и маркери праћења дијабетес мелитуса тип 2	19
1.5.	Терапија дијабетес мелитуса тип 2.....	22
2.	Физичка активност и њен утицај на здравље	28
2.1.	Позитивни ефекти физичке активности на организам у целини	28
2.2.	Позитивни ефекти физичке активности у различитим болестима.....	29
2.3.	Позитивни ефекти физичке активности код кардиовакуларних обољења и метаболичког синдрома	32
3.	Физичка активност у терапији дијабетес мелитуса	33
II	ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА.....	35
2.1.	Циљеви истраживања.....	36
2.2.	Хипотезе истраживања.....	36
III	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	38
3.1.	Врста студије.....	39
3.2.	Популација која се истражује	39
3.3.	Узорковање.....	39
3.4.	Експериментални протокол	41
3.4.1.	Индивидуано дизајнирање физичке активности	41
3.4.2.	Варијабле које се мере у студији.....	43
3.5.	Снага студије и величина узорка	43
3.6.	Статистичка анализа резултата	44
IV	РЕЗУЛТАТИ	45
4.1.	Антропометријске карактеристике испитаника – поређење вредности у оквиру група....	46
4.2.	Антропометријске карактеристике испитаника – поређење вредности између група.....	47
4.3.	Кардиоваскуларни параметри испитаника – поређење вредности у оквиру група	48
4.4.	Кардиоваскуларни параметри испитаника – поређење вредности између група.....	50

4.5. Биохемијски параметри испитаника – поређење вредности у оквиру група	52
4.6. Биохемијски параметри испитаника – поређење вредности између група	56
4.7. Параметри оксидационог статуса испитаника – поређење вредности у оквиру група	66
4.8. Параметри оксидационог статуса испитаника – поређење вредности између група	69
V ДИСКУСИЈА	74
VI ЗАКЉУЧАК	87
VII ЛИТЕРАТУРА	89

I

УВОД

УВОД

„Недостатак физичке активности унишава добру кондицију и здравље сваког људског бића, док је кретање и методичке физичке вежбе чувају и одржавају“

*Платон (грч. Πλάτων; 427. п. н. е. — 347. п. н. е),
старогрчки филозоф и беседник*

1. ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС

1. 1. Дефиниција и типови дијабетес мелитуса

Дијабетес мелитус (шећерна болест) представља мултифакторијално, хронично, незаразно метаболичко обољење које настаје услед смањене секреције инсулина или смањеног биолошког деловања инсулина, тј. у комбинацији ова два наведена фактора, последично доводећи до хипергликемије тј. повећања нивоа глукозе у крви (1, 2). Познато је да инсулин, хормон којег продукују β -ћелије гуштераче, поседује способност подстицања метаболизма ка искоришћавању угљених хидрата, са циљем спречавања дуготрајног пораста глукозе у крви. Крајњи резултат наведеног хормона јесте снижавање нивоа глукозе, аминокиселина, масних киселина, као и кетонских тела у крви организма (3).

Шећерна болест, настаје и као последица комплексних интеракција различитих фактора, као што су генетски фактори, фактори спољашње средине, као и самог начина живота. Током трајања шећерне болести, хронична хипергликемија је удружена са оштећењем, дисфункцијом као и са попуштањем функције различитих органа а нарочито са оштећењима крвних и нервних судова, срца, ока и бубрега. Различити су и патогенетски механизми сврстани у настанак и развој дијабетес мелитуса, почевши од аутоимунске деструкције β -ћелија, што има за последицу недостатак инсулина, до различитих абнормалности на нивоу периферних ткива, што има за последицу настанак инсулинске резистенције. Главни симптоми наведеног обољења су полиурија, полидипсија и полифагија уз чест осећај лаког замарања, као и честа склоност ка инфламацијама (4).

Дијабетес мелитус се може класификовати у следеће опште категорије (2):

- Дијабетес тип 1
- Дијабетес типа 2
- Гестацијски дијабетес мелитус
- Специфични типови дијабетеса

Дијабетес тип 1, настаје услед аутоимуне деструкције β -ћелија панкреаса, што обично доводи до апсолутног недостатка инсулинске секреције. Показано је да преко 90 % случаја оболелих од овог типа обољења, узроковано је аутоимуно посредованом реакцијом Т-лимфоцита са последичним разарањем β -ћелија, док процентуално знатно мањи број случајева настаје као последица идиопатске деструкције β -ћелија панкреаса.

Међутим, јасно дефинисан узрок овог аутодеструктивног обољења још није у целости разјашњен, али се предпоставља и сматра да је заснован на комбинацији генетске предиспозиције, дијетарних фактора, као и вирусних инфекција. Овај тип дијабетеса се дијагностикује у 5% индетификованих случајева оболелих од шећерне болести, са преваленцом дијагностиковања код деце и адолесцената (5, 6).

Дијабетес тип 2, представља најчешћи облик шећерне болести и јавља се у око 90% детектованих случајева. Доказано је да се овај вид дијабетеса јавља најчешће у старијем добу, међутим према литературним и клиничким подацима, све чешће се дијагностикује и код деце и адолесцената, као последица физичке неактивности и гојазности. Наведено обољење подразумева мултифакторијалну болест у којој главни узрочници представљају емоционални стрес, генетска предиспозиција, гојазност као и мањак физичке активности, породична анамнеза дијабетеса тип 2, старост, хипертензија, историја васкуларних болести, подаци о гестацијском дијабетесу, као и синдром полицистичних јајника. Настаје услед дефекта у секрецији инсулина и/или његовог деловања, када гуштерача још увек поседује могућност секреције инсулина, али у недовољној количини за потребе организма. Пошто су у овом стадијуму обољења β -ћелије панкреаса још увек функционалне, оне покушавају да реше овај поремећај повећавањем производње инсулина. Међутим, верменом решавањем овог вида проблематике, долази до њиховог губитка функционалности, старења и смрти (7-9). Основна патогенетска специфичност описаног типа дијабетеса је инсулинска резистенција. То подрезује смањену осетљивост или неосетљивост инсулинских рецептора, слабљење функције β -ћелија Лангерхансових острваца гуштераче са последичном неадекватном синтезом и секрецијом инсулина, промењен метаболички пут масти, као и повећана ендогена продукција глукозе у јетри (4). Код инсулинске резистенције, на самом почетку болести секреција инсулина се компензаторно повећава, доводећи до појаве хиперинсулинемије. Након овог периода, функција β -ћелија све више попушта и доводи до појаве хипергликемије, која своје дејство испољава инхибиторно како на инсулинску секрецију тако и на инсулинску сензитивност, доводећи до напредовања болести. У оваквој ситуацији, инсулин онемогућава улазак глукозе у ћелије, већ последично доводи до пораст нивоа глукозе у крви (9). Према литературним подацима инсулинска резистенција представља фактор ризика већег броја метаболичких и васкуларних обољења као што су губитак вида, кардиоваскуларна обољења, бубрежна обољења, неуропатије, оштећење коже, сексуалне дисфункције и друго (10-12).

Гестацијски дијабетес мелитус – најчешће се дијагностикује у другом или трећем триместру трудноће, а спонтано нестаје након порођаја. Дефинише се као било који степен глукозне интолеранције, с почетком или првим појављивањем током трудноће (13, 14). Обично је благ и не угрожава живот труднице, међутим присутна хипергликемија повећава могућност феталног морбидитета. Најчешће је проузрокована инсулинском резистенцијом насталом услед хормонског дисбаланса.

Познато је да током трудноће метаболизам мајке омогућава континуирано снабдевање нутритијента за правилан раст фетуса. Међу нутритијентима који поседују могућност проласка кроз плаценту, глукоза је квантитативно најзначајнија, представљајући примарни енергетски ресурс за фетоплацентална ткива (15, 16). Такође, фетус не поседује способност синтетисања глукозе, али је употребљава као оксидативни супстрат.

Наведена чињеница омогућава да фетална гликемија у физиолошким условима буде мања од мајчине гликемије, омогућавајући позитивни матернално-фетални глукозни градијент и једноставнији трансфер глукозе кроз плаценту. Међутим, како трудноћа напредује, долази до промене у метаболизму угљених хидрата, водећи ка повећаној секрецији инсулина. Премда, када панкреас губи способност компензовања повећане тенденције за инсулином у трудноћи, формира се гестацијски дијабетес мелитус, који се карактерише хиперинсулинемијом и хипергликемијом фетуса и мајке, изазивајући развој компликација, као што су еритроцитоза, фетална макрозомија, хипогликемија, хипокалцемија, хипомагнезијемичија, хипербилирубинемичија и неуролошки поремећаји. Патогенетски механизми који воде ка развоју гестацијског дијабетеса нису јасно дефинисани, али се сматра да су највероватније повезани са егзацербацијом дисфункције β -ћелије код испитаника генетски предиспонираних на алтерацију β -ћелија, који преферирају развој гљестатског дијабетеса. Такође, код овог типа дијабетеса присутна је повишена преваленција спонтаних побачаја код жена као и конгениталних аномалија код фетуса (15-17).

Специфични типови дијабетеса, пердстављају типове дијабетеса који су индуковани другим узроцима, тј. који у подлози поседују различите синдроме, генетске поремећаје, болести егзокриног панкреаса (цистична фиброза и панкреатитис), дијабетес индукован лековима, хемикалијама или инфекцијама (2).

1. 2. Епидемиологија дијабетес мелитуса

Дијабетес мелитус, познато као једно од веома честих масовних незаразних обољења, повезан са високом стопом морбидитета и морталитета, као и високим финансијским трошковима, означава глобални здравствени проблем 21. века. Према подацима Светеске здравствене организације, као и Међународне федерације за дијабетес показано је да је у 2017. години број оболелих од дијабетеса износио 425 милиона, а процењује се да ће овај наведени број до 2045. године, повећати на око 700 милиона пацијената оболелих од дијабетеса (18). Од наведеног броја оболелих, више од 95% сачињавају болесници оболели од дијабетес мелитуса тип 2 (18). Такође, Светска здравствена организација је 2014. године навела да је 8,5% одраслих испитаника, старости 18 година и више, поседовало овај вид болести, као и да је 2015. године 1,6 милиона особа преминуло као облик директне последице дијабетес мелитуса типа 2. Такође, 2012. године регистровано је 2,2 милиона смртних случајева, где је хипергликемија била директан узрок смрти (19).

Према подацима Института за јавно здравље Србије, у Републици Србији више од 770.000 тј. 12,0% одраслог становништва поседује дијагностиковану шећерну болест, представљајући пети водећи узрок смрти и пети узрок оптерећења болешћу. Ова бројка поседује тенденцију даљег пораста, првенствено због велике учесталости фактора ризика. Између осталог, врло интересантан податак је да се у Србији повећала инциденца појаве дијабетеса типа 2, чак и код деце и адолесцената, што представља изузетно озбиљан проблем данашњице. Притом, према проценама досадашњих студија, од укупног броја оболелих од дијабетеса типа 2, 43% тј. 330.000 адултног становништва нема постављену дијагнозу и не зна за постојање свог обољења. Број особа оболелих од дијабетеса типа 2 је многоструко већи (95%) у поређењу са особама оболелих од типа 1 на територији Србије.

Додатно, преваленца шећерне болести расте са годинама старости, и процењује се да је на територији Србије готово половина оболелих старија од 65 година. Код популације старије доби дијабетес тип 2 открива се релативно касно, када су већ присутне бројне кардиоваскуларне компликације (20).

Осим тога, епидемијски раст дијабетеса типа 2 праћен је епидемијским растом кардиоваскуларних обољења јер је овај облик дијабетеса еквивалентан ризику за настанак исхемијске болести срца, цереброваскуларног инсульта и периферне артеријске болести (21, 22). Студије су показале да је у преко 70% оболелих од дијабетес мелитус тип 2, мортални исход проузрокован најчешће различитим кардиоваскуларним акцидентима (23).

У нашој земљи од овог обољења годишње умре око 3 046 особа. Према последњим подацима, у 2020. години, Србија је на основу стандардизоване стопе морталитета од 14,8 на 100.000 становника, припадала групи европских земаља са високим стопом леталног исхода од наведеног обољења. Несумњиво, треба имати на уму да је број особа са леталним исходом далеко већа, као последица грешака приликом шифровања узрока смрти и евидентирања шећерне болести као првобитног уместо основног узрока смрти, посебно код особа са леталним исходом од цереброваскуларног инсульта, инфаркта миокарда, као и хроничне бубрежне инсуфицијенције (20).

Када је реч о епидемиологији дијабетеса типа 1, преваленција и инциденција је најзаступљенија код деце. Чешће се јавља у развијеним земљама (24). Чини око 5% адултног становништва. Учесталост нових случајева оболелих од дијабетес тип 1 на годишњем нивоу код деце до 10 година утврђује се на 19,7/100 000, док код деце старије од 10 година на 18,6/100 000 становништва (24). На основу литературних података, показан је подједнак број особа оболелих од дијабетеса тип 1, мушког и женског пола, са благом предношћу мушког пола али без статистичке значајности, иако је заједничка карактеристика већине аутоимуних обољења, знатно повишена учесталост код особа женског пола (25).

Такође, овај облик болести може се јавити у било ком животном добу, али најчешће се јавља прво у доби између 5-7 година, или нешто касније у добу пубертета. Први пик се јавља у периоду поласка деце у школу, што је најчешће повезано са повећаном изложеношћу детета инфективним агенсима, док се други пик јавља у пубертету, а блиско је повезано са повећаним лучењем полних хормона и хормона раста, као и повећаној изложености емоционалном стресу.

Истраживања су показала да се у претходних десетак година инциденца дијабетеса тип 1 повећала за 2-5% на годишњем нивоу (26), па је тако укупно повећање учесталости по годишњој стопи у Европи износило 3,2%, у Азији 4,0%, док у Северној Америци 5,3% (27).

Наведени подаци указују да варијације унутар етничких група представљају последицу разлика у генетској предиспозицији, али такође и све већој изложености спољним факторима, као што су пол, старост, расна припадност. У прилог наведеним сазнањима говоре подаци о значајном порасту учесталости дијабетеса тип 1 у државама које пролазе кроз знатно бржу друштвено-политичку транзицију (28).

Интересантна је чињеница и да је у задње време све већа инциденца овог обољења заступљена и код најмалђих у животној доби од 1. до 4. године живота, и то на глобалном нивоу, што представља изузетно забрињавајућу ситуацију (29). Такође, стопа учесталости смањује се након пубертета, а стабилизује у маладој одраслој доби између 15. и 29. године живота. Забележено је и да је учесталост дијабетеса тип 1 значајно нижа код адултног становништва у поређењу са дечијим узрастом (30).

1. 3. Патогенеза дијабетес мелитус тип 2

Сходно претходно наведеној дефиницији, дијабетес мелитус тип 2 представља болест поремећеног метаболизма угљених хидрата, протеина и масти изазван недовољном производњом инсулина из β -ћелија панкреаса у средини инсулинске резистенције (31). Инсулинска резистенција представља главну и почетну одлику наведеног обољења, коју карактерише умањена осетљивост инсулинских рецептора, смањена функција β -ћелија панкреаса са последично неодговарајућом синтезом и секрецијом инсулина, повећане ендogene производње глукозе у јетри, мишићима, као и измењен метаболички пут липида (4, 32).

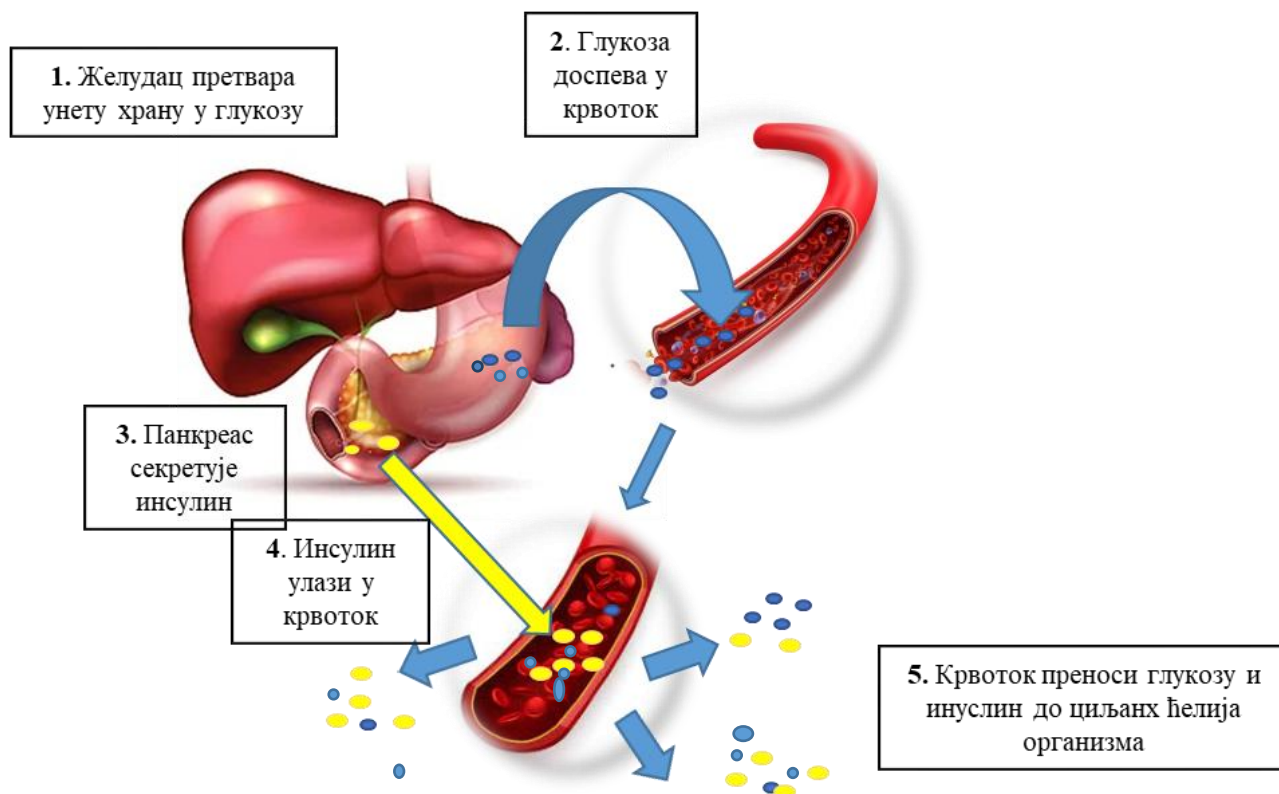
Познато је да основни извор енергије представљају угљени хидрати, који се у организам уносе путем исхране, јер се већина унетих намерница преводне у прости шећере тј. глукозу. Тако настала глукоза се у дигестивном тракту ресорбује и одлази у крвоток организма.

Када концентрација глукозе достигне одређени ниво у крвотоку, β -ћелије панкреаса секретују инсулин који поседује могућност уласка глукозе у ћелије. У наведеним ћелијама, глукоза може бити депонована или претворена у масти (јетра), или искоришћена (нпр. мишићно, мождано ткиво). Објашњен физиолошки проток глукозе у организму приказан је на Слици 1.

Сходно наведеном, концентрација шећера у крви зависи од уласка глукозе из дигестивног тракта у крвоток, од ослобађања глукозе из резерви гликогена који је укладиштен у мишићном и јетреном ткиву процесом гликогенолизе, као и производњи глукозе механизмом глуконеогенезе у јетри и другим ткивима. Такође, ниво шећера у крви зависи и од потрошње глукозе на нивоу периферних ткива (33).

Од свих хормона који учествују у регулацији гликемије, инсулин поседује најважнију улогу, премда и да веома битну улогу у физиолошким условима поседује и глукагон, као и хормон раста, кортизол и катехоламин, који представљају контрарегулаторне хормоне јер учествују у антагонизовању дејства инсулина (34). Инсулин се излучује у портални крвоток, а свој механизам преноса глукозе из плазме у унутрашњост саме ћелије омогућава везивањем за инсулинске рецепторе у јетри и другим периферним ткивима, најчешће скелетним мишићима и масним ћелијама (35).

Слика 1. Физиолошка дистрибуција глукозе у организму.



Три елементарна патофизиолошка механизма која узрокују дијабетес тип 2 представљају (36):

- инсулинску резистенцију са следствено смањеним транспортом глукозе у ћелијама периферних ткива,
- повећано ослобађање глукозе из хепатичног ткива и
- оштећена секреторна функција бета ћелија гуштераче.

Код инсулинске резистенције, у почетку болести секреција инсулина се у организму компензаторно повећава, доводећи до појаве хиперинсулинемије. Касније, физиолошка функција β -ћелија све више попушта, доводећи до појаве хипергликемије, која сама по себи делује инхибиторно како на инсулинску секрецију тако и на инсулинску сензитивност, доводећи до напредовања обољења. На овај начин, инсулин постаје неефективан, не дозвољавајући улазак глукозе у ћелије и узрокувајући пораст концентрације глукозе у крви (20).

На овај начин, инсулинска резистенција подразумева основу већег броја како других метаболичких обољења, тако и васкуларних обољења поред дијабетеса тип 2, при чему пацијенти са дијабетесом тип 2 представљају фактор ризика за развој кардиоваскуларних болести (4).

Такође, код дијабетеса тип 2 изостаје и адекватна супресија секреције глукагона (37, 38). У наведеном обољену значајно је да поред β -ћелијске дисфункције, веома битну улогу поседују и α -ћелијска и инкретинска дисфункција. Инкретини представљају скупину метаболичких хормона, пореклом из дигестивног тракта, који учествују у физиолошкој регулацији хомеостазе глукозе. Једни од највише испитиваних и проучаваних хормона су гастрично-глукозно зависни инсулинотропни хормон (GIP) и глукагону сличан пептид 1 (GLP-1) (39, 40). Наведени хормони се секретују у присуствиу хране у гастроинтестиналном тракту, док се њихово дејство остварује везивањем за рецепторе на α и β -ћелијама панкреаса, као и ћелијама других ткива. На овај начин доводе до ослобађање инсулина у условима хипергликемије уз истовремено супримирање секреције глукагона и глуконеогенезе у ткиву јетре.

Оно што је изузетно карактеристично је то да оба хормона поседују кратак полуживот, тако да их ензим дипептидил-пептидаза 4 (DPP-4) врло брзо инактивира, лимитирајући њихово деловање на хомеостазу шећера у крви (39, 40). Међутим код пацијената оболелих од дијабетеса типа 2, лучење наведених хормона, као и њихово деловање је поремећено (41). Сходно томе, повећање концентрације GLP-1 у циркулацији је један од начина и приступа терапије овог обољења, о чему ће знатно опширније бити описано у наредном сегменту дисертације.

Истовремено, бубрези поседују веома битну улогу у адекватној хомеостази глукозе уз помоћ механизма глуконеогенезе, реапсорпцијом глукозе помоћу ко-транспортера натријума и глукозе 1 и 2 (SGLT-1, SGLT-2) (42, 43). SGLT-1 и SGLT-2 су локализовани у проксималном делу тубула, при чему је SGLT-1 одговоран за око 10% реапсорпције глукозе, а SGLT-2 за око 90%. Познато је да се реапсорпција глукозе пропорционално повећава све док се не пређе бубрежни праг за глукозу који чини око 10 mmol/L. Међутим, при нивоу глукозе у крви вишим од наведеног прага долази до глукозурије, тј. излучивања глукозе урином (43).

Аналогно томе, код пацијената оболелих од дијабетеса тип 2, бубрежни праг за глукозу је повећан, чиме се последично повећава и реапсорпција глукозе у проксималним тубулима бубрега, доприносећи неповратно повишеним концентрацијама глукозе у крви (42). Назначен механизам последица је повећане експресије SGLT-протеина на мембранама бубрежних тубула, где сходно томе једну од примењиваних група оралних антихипергликемика представљају SGLT-2 инхибитори, медикаменти који успоравају SGLT -2 котранспортере и на тај начин снижавајући бубрежни праг за глукозу, а истовремено повећавајући излучивање глукозе урином тј. глукозурију (42, 43). Наведени механизми ће се знатно прецизније образложити у сегменту терапије дијабетеса мелитуса тип 2.

1. 4. Дијагноза и маркери праћења дијабетес мелитуса тип 2

Дијагноза дијабетеса се поставља на основу анамнезе, клиничке слике и лабораторијских параметрима. Према последњим валидним препорукама Светске здравствене организације и Међународне дијабетесне федерације, поступак утврђивања гликемије из венског узорка плазме и даље представља основно тестирање, као и стандардни метод одређивања глукозне толеранције (44, 4).

Код дијабетес тип 1 клиничке манифестације се крећу у опсегу од тотално асимптоматског оболења до веома изражене полидипсије, полифагије и полиурије са губитком телесне масе, осећајем умора и честим вртоглавицама са мучнином и повраћањем које могу трајати од неколико дана до неколико недеља, па и месеци. Дијабетична кетоацидоза је веома специфичан и презентујући клинички симптом у око 10-40% случајева, а може представљати и први симптом дијабетеса тип 1. Међутим, дијабетична кетоацидоза не представља специфични симптом само за дијабетес тип 1, већ се може јавити и код дијабетеса тип 2, ипак знатно ређе (45).

Када је у питању дијабетес мелитуса тип 2, особе могу годинама бити без икакве клиничке симптоматологије, тако да се неки од њих први пут могу дијагностиковати појавом класичних симптома у виду макро или микроваскуларних компликација. Једне од најчешћих макрокомпликација могу бити инфаркт миокарда, ангина пекторис, мождани удар, проблеми са видом. Међутим, најчешће заступљени симптоми као што су умор, интермитентна ноктурија, рекурентне кожане инфекције могу бити присутне годинама, али без дефинитивне дијагностике наведене болести. Штавише, у ситуацијама непрепознате хипергликемије може настати хиперосмоларно стање или кетоацидоза (45). Главне клиничке манифестације које карактеришу обољење дијабетес тип 1 и 2 приказане су у Табели 1.

Поред присутних клиничким симптомима болести, основни лабораторијски тестови који се користе у детекцији дијабетеса представљају испитивање нивоа шећера у крви, као и гликозилираног хемоглобина, док у случају неконзистентности добијених резултата претходним методама, вредности гликемије се испитују оралним тестом оптерећења глукозом (*OGTT - Oral Glucose Tolerance Test*).

Метод одређивања нивоа гликемије наше и два сата после јела. Представља стандардни метод дијагностике дијабетеса, подразумевајући мерење нивоа гликемије, узете из венског узорка плазме. Познато је да се референтне вредности гликемије крећу између 3,2-6,1 mmol/L. Међутим, уколико се покаже пораст нивоа гликемије наше пре доручка, најмање осам часова од последњег оброка (препрандијално), одређен у два различита дана преко 7 mmol/L, или ново гликемије у било ком случајном узорку крви, без обзира на временски интервал оброка преко 11,1 mmol/L уз заступљеност клиничких симптома дијабетеса, представља довољан ниво анализа неопходних за постављање дијагнозе дијабетес мелитуса (46, 47).

Метод одређивања нивоа гликозилираног хемоглобина (HbA1c). Наведени метод представља довољно сензитивни критеријум за дијагностиковање шећерне болести у нивоима већим од 6,5% . Код здравих особа референтне вредности се крећу до 5,7% и до 6,4% за пацијенте са предијабетесом (46, 47).

HbA1c поседује могућност одражавања просечне вредности нивоа гликемије у крвној плазми током претходна два до три месеца у једном мерењу. Наведено мерење се може реализовати било када у току дана уз не захтевање посебних припрема, уроставајући и стање гладовања (4, 47).

Тест оптерећења глукозом (OGTT тест), изводи се у случају неконзистентности, као и недовољно јасних претходно добијених резултата. Сходно томе, уколико је ниво гликемије оптерећењем након два сата (тј. 120 минута) већи од 11,1 mmol/L поставља се дијагноза шећерне болести. Међутим, уколико је ниво гликемије након два сата мањи од 7,8 mmol/L, то подразумева нормалну толеранцију на уношење глукозе (48).

Табела 1. Клиничке манифестације дијабетес мелитиса тип 1 и тип 2.

Дијабетес тип 1	Дијабетес тип 2
Полидипсија	Полидипсија
Полиурија	Полиурија
Полифагија	Полифагија
Слабост и малаксалост	Слабост и малаксалост
Губитак телесне масе	Поремећај вида
Поремећај вида	Касне компликације дијабетеса
Мучнина и повраћање	Инциденти (мождани удар, инфаркт миокарда, гангрена, итд.)
Кетоацидоза	Склоност инфекцијама

Нов приступ у дијагнози шећерне болести и поремећаја толеранције глукозе, заснива се на утврђивању две неузастопне вредности гликемије ујутру наше, и то бар 8 сати од последњег оброка, у временском размаку од 2 до 3 дана.

У случају неконзистентности претходно добијених података, вредности гликемије се проверавају *OGTT* тестом. Оваквим комбинованим приступом за дијагностику шећерне болести, пацијенти се сврставају у једну од дијагностичких категорија приказаних у Табели 2 (20).

Табела 2. Критеријуми за дијагностику шећерне болести и поремећаја толеранције глукозе.

Критеријуми према појединачним вредностима гликемија (две гликемије у два различита дана):	Критеријуми вредности гликемија у току <i>OGTT</i> теста:
<p><i>Нормална вредности гликемије наште</i></p> <p>Гликемија наште < 6,1 mmol/L (< 110 mg/dL)</p>	<p><i>Нормалне вредности толеранције глукозе</i></p> <p>Гликемија у току <i>OGTT</i> теста у 120. минути < 7,8 mmol/L (<140 mg/dL)</p>
<p><i>Повишене вредности гликемије наште</i></p> <p>Гликемија наште 6,1 mmol/L (110 mg/dL), или више али мање вредности од 7,0 mmol/L (126 mg/dL)</p>	<p><i>Смањене вредности толеранције глукозе</i></p> <p>Гликемија у току <i>OGTT</i> теста у 120. минути између 7,8 mmol/L (140 mg/dL) и 11,1 mmol/L (200 mg/dL)</p>
<p><i>Дијабетес</i></p> <p>Гликемија наште $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL) или гликемија у било ком случајном узорку крви (без обзира на оброке) $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL) уз заступљеност специфичних симптома дијабетеса - полиурија, полидипсија, губитак у тежини.</p>	<p><i>Дијабетес</i></p> <p>Гликемија у току <i>OGTT</i> теста у 120. минути $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL)</p>

Скрининг дијабетеса. Америчка асоцијација за дијабетес (ADA) 2019. године, предложила је препоруку за иницијалним тестовима који су неопходни у верификацији дијагностике дијабетеса у животној доби од 45 године, при чему тестирања је неопходно спровести раније код пацијената који поседују прекомерну телесну тежину или су гојазни (индекс телесне масе - BMI ≥ 25 kg/m²) и имају један или више додатних фактора ризика за развој шећерне болести. Ако се резултати тестова добију у референтним вредностима, препорука је да се наведено тестирање понавља на сваке три године (48).

Осим тога, експерти тима су дали препоруку да особе са вредностима HbA1c између 5,7 - 6,4%, чине високо ризичне особе за појаву дијабетеса што их идентификује за укључивање у одређене програме превенције дијабетеса типа 2. Између осталог ADA је сугерисала оштрије критеријуме за детекцију особа са повећаним фактором ризика од кардиоваскуларних обољења (Табела 3) (48, 49).

Табела 3. Критеријуми за висок ризик од дијабетеса

Критеријуми за висок ризик од шећерне болести
Гликемија наше – 5,6 – 6,9 mmol/L
Гликемија за време OGTT-а са 75g глукозе у 120. минута (7,8-11,0 mmol/L)
HbA1c 5,7-6,4%

1. 5. Терапија дијабетес мелитуса тип 2

Дијабетес мелитус, као што је наведено у претходном делу дисертације, представља доживотно, неизлечиво и прогресивно обољење које поседује значајан утицај на квалитет живота сваког појединца. Једна од главних постулата у терапији дијабетеса јесте активно укључивање пацијената за успешну бригу о дијабетесу. Примарни циљеви терапијског модалитета код шећерне болести представљају смањење ризика за настанак макро/миковаскуларних компликација, ублажавање симптома болести, са задатком смањености смртности, као и побољшању квалитета живота, при чему се сваком пацијенту приступа индивидуално.

Према ADA стандардима из 2019. године укључене су најновије препоруке које се првасходно односе на примарну заштиту у лечењу свих типова дијабетеса (48).

У складу са наведеним стандардима, оптимална гликорегулација код особа оболелих од *дијабетеса тип 2* постиже се (47, 48):

- едукацијом пацијента и променом стила живота
- правилном исхраном
- физичком активношћу
- добром (само)контролом гликемије и HbA1C
- адекватно одабраном терапијом медикамената.

Едукација пацијента и промена стила живота

Едукација пацијената и промена стила живота код особа оболелих од шећерне болести представља активности усмерене на здравствено понашање пацијената. Под здравственим понашањем подразумева се свако понашање или активност коју пацијент врши са циљем очувања или побољшавања свог здравственог статуса. Овај вид понашања укључује правилни начин исхране, бављењем физичком активношћу, избегавање штетних навика, као и редовни превентивни лекарски прегледи (50-52). Према литературним подацима показано је да су интезивни програми едукације са циљем модификовања стила живота, у виду примене одговарајуће физичке активности, правилне исхране, као и смањење телесне тежине, поседовали изузетно позитивне ефекте у смањењу инциденце дијабетеса, као и у регулацији других фактора ризика, као што су здравље кардиоваскуларног система, хипертензија, дислипидемија и самог квалитета живота (47, 50-52).

Препорука и стандард Америчког удружења дијабетолога у превенцији и лечењу пацијената оболелих од дијабетес тип 2, је да основне промене стила живота представљају нутретивна терапија, престанак пушења, конзумације акохола, адекватна физичка активност и психосоцијална нега. Да би дошло до појаве позитивних ефеката терапије, неопходан је одређен временски интервал. Међутим, уколико негативне промене животних навика у временском интервалу од три до шест месеци не дају позитивне резултате, прелази се на следећи корак терапије, која подразумева вид примене правилне медикаментозне терапије (48, 49).

Правилна исхрана – нутритивна терапија

Овај вид терапије подразумева базу у лечењу дијабетеса мелитуса тип 2, са циљем подржавања здравих навика у исхрани, уз корекцију негативних и постизања циљаних вредности гликемије, липидног статуса и крвног притиска. Овим обликом терапије смањује се телесна тежина гојазних пацијенат одржавајући идеалну тежину, спречава настанк компликација шећерне болести, као и смањује ризик од настанка кардиоваскуларних обољења (36, 40). Националне смернице нутретивне терапије на територији Републике Србије, подразумевају ставке о одређивању укупног уноса енергетских материја и расподеле obroка, приказане у Табели 4 (47).

Табела 4. Основни постулати нутритивне терапије дијабетеса.

Нутретивна терапија дијабетеса	
Укупни калоријски унос Основни <i>Увећати:</i> - седантерни начин живота - умерена физичка активност - интензивна физичка активност <i>Умањити:</i> - редукција телесне тежине	25 kcal/kg tt + 10% + 20% + 40% - 10 - 30%
Угљени хидрати % од дневног уноса Дијететска влакна (g/дан) Фруктоза (g/дан)	50 - 55 < 25 > 30
Протеини (%)	10-15%
Број obroка (H/дан)	5-6
Унос соли (g/дан) Хипертензивни пацијенти Нормотензивни пацијенти	< 3 < 6
Масли % од дневног уноса Холестерол (mg/дан) Засићене масне киселине (%) Мононезасићене масне киселине (%) Полинезасићене масне киселине (%)	30-35 < 300 < 10 10 - 15 < 10

Адекватна физичка активност

Познато је да је један од главних фактора ризика хроничних болести, седативан начин живота. Тиме, редовна физичка активност поседује позитивно дејство као превенција и као третман одговарајућег обољења. Адекватна физичка активност нормализује ниво шећера у крви, побољшава губитак и одржавање идеалне телесне масе, умањује факторе ризика од појаве кардиоваскуларних обољења, са циљем превенције настанка макро/миковаскуларних компликација дијабетеса и преране смрти (49, 54, 55). У даљем делу дисертације биће знатно прецизније описан позитиван учинак адекватне физичке активности како у превенцији, тако и у терапији шећерне болести.

Престанак конзумације никотина и алкохола

Ова промена животног стила представља рутински поступак у терапији дијабетеса тип 2. Познато је да никотин поседује способност повећавања васкуларног тонууса, смањења нивоа протективног HDL холестерола, сужавања крвних судова, способност оштећења ендотела крвних судова, што их чини сензитивнијим на развој атеросклерозе, као и исхемијске болести срца (56, 57). Такође, према литературним подацима познато је да неадекватно конзумирање алкохола представља фактор ризика за појаву хипогликемије (посебно код пацијената који су на терапији инсулином) повећавање телесне тежине, као и појаве хипергликемије код пацијената који конзумирају прекомерене количине алкохолног пића (49, 58). Студијама је показано, да прекомерна конзумација алкохолног пића може утицати на појаву повећања нивоа триглицерида, крвног притиска, појаву цереброваскуларног инсульта, као и појаву кардиоваскуларних компликација (58). Према ADA смерницама оправдана количина конзумације алкохола за особе мушког пола износи два, док за особе женског пола једно пиће дневно. Под једним пићем подразумева се чаша вина (1,5 dl), пива (3 dl) или чашица жестоког пића (0,5 dl) (49).

Циљане вредности нивоа гликемије и гликозилираног хемоглобина (HbA1C)

Могућност контроле гликемије одређује се путем самоконтроле нивоа шећера у крви и уз помоћ теста гликозилираног хемоглобина (HbA1C) (48, 49).

Циљане вредности нивоа гликемије код пацијената оболелих од дијабетес мелитус тип 2 наште, приказане су у Табели 5. Глукометар, представља апарат који се користи у самоконтроли нивоа глукозе у капиларној крви, омогућавајући особама да одреде и процене свој индивидуални одговор на терапијски модалитет, у виду постизања циљаних вредности гликемије и провере ефикасности саме терапије. На основу добијених вредности гликемије, проверава се и да ли је неопходна корекција исхране, као и физичке активности. Овај вид самоконтроле нивоа глукозе у крви, врши се на дневном нивоу или периодично, при чему дневни профил одређивања нивоа шећера у крви обухвата мерење ујутру, након буђења (наште), пре и два сата након главних оброка у 24^h и 03^h сату (47, 48).

Циљане вредности нивоа HbA1C код пацијената оболелих од дијабетеса тип 2 приказане у Табели 5. Ниво *гликозилираног хемоглобина* неопходно је одредити најмање 2 пута на годишњем нивоу код пацијената са стабилном контролом шећерне болести. Међутим, знатно чешће тестирање особа оболелих од наведене болести, препоручује се и код промене терапије, као и код непостизања гликемијских циљева (47-49).

Неопходно је напоменути да код пацијената оболелих од дијабетес типа 2 пожељна је ригорознија контрола гликемије са циљним вредностима *HbA1c* < 6,5%, и то за следеће групе пацијената (47):

- са краћим трајањем обољења,
- без кардиоваскуларних болести,
- код пацијената, код којих је могуће достићи ефикасност терапије без ризика од појаве хипогликемије.

Мање стриктна контрола у постизању циљних вредности гликемије и *HbA1c* између 7,5 - 8,0% примењују се код пацијента (47):

- који не препознају хипогликемију,
- поседују лимитиран животни век,
- заступљеност других болести уз које је немогуће остварити стриктну контролу нивоа шећера у крви, чак и на комбинованом третману (више антихипергликемијских агенаса, укључујући инсулин).

Табела 5. Циљане вредности елемената гликорегулације и метаболичке контроле.

Елементи	Циљане вредности
Гликемија	
- препрандијално	< 7,0
- постпрандијално	< 9,0
HbA1c (%)	< 7,0
Крвни притисак	< 140/85 mmHg
LDL холестерол	< 2,6 mmol/L (< 1,8 mmol/l са болести кардиоваскуларног система)
HDL холестерол	> 1,15 mmol/L (мушки пол); > 1,29 mmol/L (женски пол)
Триглицериди	< 1,7 mmol/L
ВМИ	< 25 kg/m ² (18,5-24,9 kg/m ²)
Обим струка	< 94 cm (мушки пол); < 80 cm (женски пол)

Медикаментозна терапија дијабетес мелитус тип 2

Орални хипогликемици и инсулински препарати се користе у терапији пацијената оболелих од дијабетес мелитуса тип 2. Након започињања лечења, стално треба пратити ниво гликемије као и HbA1c. Међутим, услед не постизања одговарајуће контроле монотерапијом, разматра се титрирање дозе или чак увођења другог лека који поседује различит механизам дејства, а касније и трећег. Премда, у ситуацијама дуготрајне лоше контроле гликемије, у терапијски модалитет треба увести и инсулин (4).

Бигванидин (Метформин) је прва линија фармакотерапије код особа оболелих од дијабетес мелитус тип 2, при чему га је потребно увести одмах по откривању болести. По увођења наведеног медикамента у терапијски протокол не треба прекидати његову примену ни по увођењу инсулина. Припада групи антихипергликемика, са основним механизмом деловања, смањења резистенције на инсулин у јетри, као и у периферним ткивима. Не поседује могућност утицаја на лучење инсулина, већ поседује могућност смањења прекомерне продукцију глукозе у јетри потенцирајући ефекте инсулина (4, 59-61). Најчешће нежељене реакције метформина представљају: мучнина, повраћање, лактатна ацидоза, метални укус у устима, дијареја, малпсорпција фолата и витамина B12. Међутим, нежељени ефекти гастроинтестиналног тракта су у већини случаја благи и пролазни. Због познатог механизма деловања, данас се употреба наведеног медикамента разматра већ у иницијалном лечењу дијабетес тип 2, као и у терапији код деце изнад десет година (оболела од дијабетес тип 2), у терапији синдрома полицистичних јајника, као и у превенцији настанка самог дијабетеса (4, 59-61).

Деривати сулфонилуреје. Примарни механизам деловања ових медикамената је у стимулацији продукције и секреције инсулина из β -ћелија панкреаса. Механизам подразумева везивање деривата сулфонилуреје за специфичне рецепторе на мембранама β -ћелија гуштераче, доводећи до затварања K^+ канала зависних од АТФ-а и деполаризације мембране β -ћелија, где као резултат долази до отварања калцијумових канала, улазак калцијума у ћелије гуштераче и стимулацију ослобађања инсулина. Најчешћи нежељени ефекат деривата сулфонилуреје је хипогликемија, док остали нежељени ефекти који се знатно ређе јављају су осипи, губитак апетита, мучнина, ексфолијативни дерматитис, и врло ретко, крвне дискризије. Очекивани ефекат наведеног медикамента је снижење гликозилираног хемоглобина за 1-2% (59, 60, 62).

Тиазолидиндиони (глитазони). Представљају групу оралних антидијабетика са комбинованим механизмом деловања, активирајући нуклеарни транскрипцијски фактор PPAR- γ , а који има важну улогу у експресији кључних регулаторних гена у метаболизму масти и угљених хидрата. Овај медикамент омогућава побољшану осетљивост на инсулин у масном ткиву, јетри и мишићима, смањујући производњу глукозе у јетри. Овај облик медикамената поседује снажан ефекат на гликемију, а да не повећава ризик од формирања хипогликемије. Такође, уводи се у терапију дијабетеса типа 2 као додатак метформину код одраслих пацијената, нарочито гојазних, код којих није могуће регулисати гликемију коришћењем максимално толерисаних доза метформина. Користи се у комбинацији са инсулином код одраслих особа оболелих од дијабетеса типа 2, код којих контрола нивоа шећера у крви се није могла постићи употребом само инсулина, а притом употреба метформина је контраиндикована.

У нежељене ефекте убраја се појава макуларног едема, учесталија појава фрактура коштаних подручја код особа женског пола, и то посебно у подручју шака, надлактица и стопала. Такође, може утицати на смањење дебљине каротидних артерија, па је контраиндикован код срчане инсуфицијенције (59, 63).

DPP-4 инхибитори. Инхибитори ензима дипептидил-пептидазе 4 (*DPP-4 инхибитори*) представљају групу оралних хипогликемика који инхибирају разградњу ендогених хормона GLP-1 и GIP. Наведени медикамент стимулише секрецију инсулина и снижавају концентрацију глукагона у зависности од концентрације шећера у крви. Према литературним подацима, примена инхибитора DPP-4 постиже просечно снижење HbA1c од 0,5 до 0,9%. Ови медикаменти се добро подносе. Појава хипогликемија је ретка. Нежељена дејства су заступљена у виду гастроинтестиналних нуспојава (мучнина, повраћање, пролив, абдоминални бол). Такође, наведени медикамент не доводи до пораста телесне масе (64, 65).

Инхибитори алфа-глукозидазе. Ови медикаменти поседују моћ реверзибилног инхибирања интестиналних ензима који у танком цреву имају могућност разлагања сложених угљених хидрата у моносахариде. Механизам остварују везивањем на рецепторска места ензима и спречавању дигестију угљених хидрата у цреву, где се на тај начин смањује постпрандијални пораст нивоа шећера у крви. Код дијабетеса тип 2 могу постићи редукцију HbA1c за око 0,8%, када се користи као монотерапија. Не доводе до хипогликемије, а смањујући постпрандијални ниво глукозе, редукују и глукотоксични ефекат на β - ћелије панкреаса. Најчешћи нежељени ефекти представљају грчеве, флатуленција, надутост и дијареју (59, 66).

SGLT-2 инхибитори. Поседују улогу у смањењу реасорпције филтриране глукозе, смањујући на тај начин бубрежни праг за глукозу и тиме повећавајући секрецију глукозе урином и снижавајући повећан ниво глукозе у плазми (67). Присутан диуретски ефекат доводи до снижавања систолног и дијастолног крвног притиска, а повећано излучивање глукозе урином доводи до смањења телесне тежине пацијената. Према резултатима клиничких студија, наведени медикамент снижава вредности HbA1c у распону од 0.5 до 1.0%. Не поседују повећан ризика од хипогликемије (68). Стога су ови медикаменти погодни за примену у било којој фази терапије особа оболелих од дијабетеса типа 2. Према најновијим истраживањима у којој је испитан и анализиран ефекат примене ових медикамената, као додатне терапије у стандардном збрињавању пацијената с повећаним кардиоваскуларним ризиком, показан је позитиван ефекат у кардиоваскуларним исходима, смањујући ризик од прогресије срчане инсуфицијенције или хроничне бубрежне слабости. Сходно томе, наведени медикаменти представљају лек избора код пацијената са повишеним ризиком од срчане инсуфицијенције или хроничне бубрежне слабости. Резултати показују смањење кардиоваскуларне смртности за 38% и смањење свих узрока смрти за 32% (69). Најчешћа појава нежељених ефеката су кандидијаза, инфекција мокраћног система, полиурија или хипотензија.

Терапија инсулином. Код особа оболелих од шећерне болести тип 2, примена терапије инсулином неопходна је у случајевима када се уз максимално подношљиву комбинацију оралних и осталих неинсулинских антидијабетика не постиже задовољавајућа регулација гликемије који уз симптоме имају присутне високе вредности HbA1c > 10.0%.

Осим тога, наведена терапија инсулином се препоручује и код особа које су оболеле од дијабетеса, али поседују оштећену функцију јетре и бубрега, што спречава употребу оралних хипогликемика. Приступ терапије инсулином зависи од нивоа очуване ендogene секреције инсулина, производње глукозе у јетри, као и периферне инсулинске резистенције. Терапија инсулином може се комбиновати са оралним хипогликемичима, и то са једном дозом базалног инсулина. Такође, постоји могућност комбиновања са једном, две или три дозе бифазичних инсулина или чак и коришћење интензивираних инсулинске терапије. Инсулин се апликује субкутано, док врло ретко интравенски. Интраперитонеална апликација инсулина употребљава се код особа оболелих од дијабетеса са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом. Инсулински препарати се деле на: брзоделујуће, средње-дугodelујуће, дугodelујуће и инсулинске препарате са бифазним деловањем (4, 49, 70).

2. ФИЗИЧКА АКТИВНОСТ И ЊЕН УТИЦАЈ НА ЗДРАВЉЕ

2.1. Позитивни ефекти физичке активности на организам у целини

Физичка активност представља базичну потребу човечијег организма. Како становништво наставља да продужава животни век, главна брига је да ли додатно време обухвата године здравог живота и промовише висок квалитет живота везан за здравље у старости. Физичка активност се дефинише као било који телесни покрет које производе скелетни мишићи резултирајући потрошњу енергије. Физичка активност обухвата вежбање, спорт и физичке активности које се обављају као део свакодневног живота, занимања, слободног времена или активног превоза. Вежбање је поткатегорија физичке активности која је планирана, структурирана и понављајућа и која има као крајњи или средњи циљ побољшање или одржавање физичке кондиције. Физичка функција је способност појединца да обавља физичке активности свакодневног живота, одражавајући моторичку функцију и контролу, као и физичку спремност појединаца (71, 72).

Такође, концепт „здравствено усмерена физичка активност“ представља чест израз који се користи у земљама Европе, наглашавајући конекцију, као и утицај на здравље људског организма. Наведени концепт представља било који вид физичке активности који служи здрављу, без постојања ризика или оштећења здравственог стања и система (73).

Физичка активност представља заштитни фактор за незаразне болести као што су кардиоваскуларне болести, цереброваскуларни инсулт, дијабетес, као и неке врсте карцинома (74). Такође поседује позитиван утицај на ментално здравље (75), одлагање почетка деменције (76) као и побољшање квалитета живота сваког појединца (77).

Иако је заступљен поједини број несугласица, опште је прихваћено да физичка активност поседује позитиван утицај на многе сегменте здравља. Значај физичких активности, нарочито аеробног карактера, у очувању и побољшању људског здравља верификовани су у многим клиничким студијама (78). Утврђено је да се људски организам посматра као сложен, динамичан и саморегулишући ситем. Под сложеним системом подразумева се постулат да се организам састоји од низ повезаних система, као што су кардиоваскуларни, нервни, респираторног систем, систем за варње и други.

Динамичан систем - јер поседује могућност промене свог стања под утицајем других спољашњих фактора. Док се под саморегулишућим системом подразумева могућност самосталног налажења најоптималнијег режима животне активности при промени унутрашњих или спољашњих услова (79). Међутим, управо динамичност људског организма подразумева важан чинилац за правилно планирање и програмирање физичке активности.

Према литературним подацима, познато је да физичка активност представља један вид специфичног облика "стреса", узроковајући у људском организму појаву комплексних физиолошких, биохемијских и психолошких реакција које су узајамно повезане. Сходно томе, правилним програмирањем различитих видова физичке активности, могу се очекивати позитивне трансформације појединих димензија психосоматског статуса човека у целини или његових појединих система без обзира на пол и године старости. Према свим претходно наведеним чињеницама, редовна физичка активност неопходна је сваком појединцу са циљем очувања здравља без обзира на пол, старост, или животни век (80). Међутим, треба имати у оптицају да физичко вежбање мора да почива на стандардима њиховог физиолошког утицаја. Па тако, вежбање ниског интензитета не поседује делотворно својство у подизању функционалне способности организма, док се превисок интензитет вежбања може се показати као штетан по људски организам (81). Када се говори о особама средње животне доби, од изузетне значајности је имати у виду пол, године старости, здравствено стање, ниво физичке припремљености, као и субјективно исказане потребе и интересовања, при чему изузетну предност неопходно усмерити на активности аеробног карактера, као што су трчање, вожња бицикла, шетња, пливање (82).

2.2. Позитивни ефекти физичке активности у различитим болестима

Тренутне процене сугеришу да ће се популација одраслих од 65 и више година повећати од 46,2 милиона до приближно 98 милиона до 2060. године. Да би становништво наставило да доприноси друштву, мора се омогућити здраво старење за целокупно становништво. Редовна дневна физичка активност је изузетно битна за здраво старење и смањење ризик од падова, одржавање функције организма, као и смањење прераног морбидитета и морталитета. Сходно томе, физичка активност је кључна за превенцију и лечење многих обољења уобичајених код одрасле популације, укључујући хипертензију, дијабетес, гојазност, несаницу, депресију, анксиозност, као и многе друге болести (82, 83).

Утицај физичке активности на ментално здравље

Физичка активност играта важну улогу у управљању благим до умереним болестима менталног здравља, посебно депресије и анксиозности (84-86). Иако људи са депресијом имају тенденцију да буду мање физички активни од особа без депресије, показало се да појачане аеробне вежбе или тренинг снаге значајно смањују симптоме депресије (82). Међутим, није доказано да уобичајена физичка активност спречава појаву депресије. Симптоми анксиозности и панични поремећаји се такође побољшавају редовном вежбом, а чини се да су корисни ефекти једнаки медитацији или опуштању. Генерално, акутна анксиозност боље реагује на вежбање него хронична анксиозност (84).

Студије старијих особа и адолесцената са депресијом или анксиозношћу су ограничене, али се чини да је физичка активност корисна за ове популације (84, 85). Прекомерна физичка активност може довести до претренираности и изазвати психолошке симптоме који имитирају депресију.

Према литературним подацима, једна од студија пресека испивала је утицај физичке активности, бављење спортом на анксиозност и депресију код европских адолесцената, показавши да чешћа физичка активност и учешће у спорту независно доприносе бољем благостању и нижим нивоима анксиозности и симптомима депресије код адолесцената оба пола (86, 87). Такође, студије су показале да аеробно вежбање знатно смањује ефекат анксиозности (88), као и да шетња као један од облика физичке активности умањује анксиозност, тј. помаже у одлагању првих симптома овог обољења код особа старијих од 65 година (89).

Утицај физичке активности на мишићно-скелетни систем

Значајан губитак мишићне масе и снаге, смањени регенеративни капацитет и компромитована физичка перформанса су обележја старења скелетних мишића. Ове промене су обично праћене поремећеним мишићним метаболизмом, укључујући митохондријалну дисфункцију и инсулинску резистенцију. Занимљиво је да су физичка активност и вежбање добро успостављене мере против старења мишића и да ублажавају смањење мишићне масе, снаге и регенеративног капацитета повезано са старењем, као и да поседују могућност успоравања или спречавања поремећаја у мишићном метаболизму. Клиничким студијама показано је да вежбање и физичка активност могу утицати на многе промене у мишићима током старења, и стога их треба нагласити као део животног стила који је неопходан за здраво старење (90-92).

Следствено томе, редовно упражњавање адекватне и дозиране физичке активности може поседовати повољан утицај на стање мишићно-скелетног система. Студије су показале да особе које углавном живе седентарним начином живота, али су активно укључене у редовне облике спортске рекреације, могу довести до успорености регресивних стања ових система који настају повећањем старости особа (93). Такође, физичке активности којима се развијају основне моторичке способности, као и остали неуромишићни чиниоци, могу довести до умањења ризика од појаве коштаних прелома (94).

Као што је већ наведено, физичка активност поседује изузетан позитиван ефекат на коштани систем, као и њихова обољења. Познато је да је ремоделирање костију доживотни процес, због уравнотежене активности остеобласта и остеокласта. Промоција физичке активности током раста повећава шансе за одлагање почетка остеопорозе. Неколико студија показује да је физичко вежбање повезано са већом минералном густином костију и мањом инциденцом прелома, а резултирајући прираст минерала костију се одржава са старењем, упркос смањењу физичке активности у одраслом добу (95).

Предности вежбања су широко признате, па се физичка активност сматра најбољим нефармаколошким третманом за патологије као што су остеоартритис (96, 97), остеопороза (98, 99), реуматоидни артритис (100-102). Према литературним подацима, показано је да прекомерни спортови високог утицаја повећавају ризик од остеоартритиса, док свакодневне вежбе смањују ризик (96). Када је реч о остеопорози, посебно код жена у периоду постменопаузе, показано је да је физичка активност кључна за побољшање квалитета живота жена са постменопаузалном остеопорозом.

Активности које имају за циљ побољшање мишићне снаге и равнотеже су неопходне за спречавање падова, а самим тим и за смањење учесталости прелома у овој популацији (98, 99).

Када говоримо о реуматоидном артритису, као једном од најчешће хроничном инфламаторном обољењу зглобова, повезаног са повећаним ризиком од појаве кардиоваскуларних болести, истраживањима је указано на изузетно позитивну корелацију између адекватне физичке активности и наведеног обољења. Физичка активност повољно утиче на коштани систем, успоравајући радиографску прогресију болести у малим зглобовима и повећавајући минералну густину костију на врату бутне кости. Аеробне вежбе су најчешће примењена врста физичке активности код особа оболелих од реуматоидног артритиса (трчање или вожња бицикла) у трајању од 60 минута дневно 5 дана у недељи. Такође, показано је да тренинг отпора смањује системску упалу и повећава снагу мишића. Сходно наведеном, физичка активност пружа многе предности код пацијената оболелих од реуматоидног артритиса и треба је широко спроводити са промовисањем физичке активности у облику терапијске едукације пацијената. А како је реуматоидни артритис повезан и са повећаним ризиком од појаве кардиоваскуларних болести, физичка активност поседује позитивни ефекат и на кардиоваскуларни систем, значајно побољшавајући функцију ендотела и успоравајући атеросклеротски процес (100-102).

Утицај физичке активности на психофизички стрес

Према дефиницији, стрес представља скуп неспецифичних реакција људског организма на штетне факторе из животног и радног окружења. Штетни фактори из спљашњег окружења активирају адаптациони механизам у организму, да би се на тај начин људски организам заштитио успостављањем равнотеже са средином. Стрес се може дефинисати као стање угрожене хомеостазе, коме се супротстављају адаптивни процеси који укључују афективне, физиолошке, биохемијске и когнитивно-бихејвиоралне одговоре у покушају да се поврати хомеостаза (103, 104). Реакције на стрес увек су праћене процесима опоравка, који могу бити угрожени када су стресори јаки, дуготрајни или ненавикнути (105, 106).

Када је реч о утицају физичке активности на стресогене ситуације, према досадашњим истраживањима показала је изузетно позитиван утицај. Вежбање је повезано са појавом мање субјективног стреса, налаз који је примећен у бројним популацијама од спортиста преко старијих одраслих до ветерана са посттрауматским стресним поремећајем (106). Иако је двосмислено да ли они који вежбају имају мање животних догађаја, постоји веза између вежбања и мање свакодневних проблема (107). Интересантан податак је да је количина утрошених калорија најважнија, тако су *Aldana* и сарадници (108) открили да појединци који троше више од 3,0 kcal/kg/дан у току физичке активности, током слободног времена имају 62% мање шансе да имају умерени и високо перципирани стрес. Физичка активност неутралише ефекте психолошких стресора на реактивност срца (109) и онемогућава повећање хормона стреса (110) и серотонина (111) изазвано стресом. Сматра се да физичка активност, а не фитнес, ублажава ефекте стреса (112), међутим, не постоји универзална сагласност по овом питању. Они који су аеробно способни имају мању срчану реактивност на стресоре (113, 114) и такође бољи кардиоваскуларни опоравак (115, 116). На основу свега наведеног, особама које су под стресом не препоручује се физичка активност високог интензитета, већ само садржаји умереног интензитета као што су јога, пливање, шетња, и слично.

2. 3. Позитвни ефекти физичке активности код кардиовакуларних обољења и метаболичког синдрома

Позитвни ефекти физичке активности на кардиовакуларна обољења

Као што је познато, незаразне болести су одговорне за више од 70% свих смртних случајева широм света, док кардиовакуларне болести чине 44% ових случајева (117). У факторе ризика за појаву кардиовакуларних болести спадају повишен крвни притисак, повишени нивои холестерола, прекомерна конзумација алкохола и никотина, дијабетес, гојазност, али и недостатак физичке активности (117, 118). Тако на пример, физички неактивне жене средњих година имају 52% пораст морталитета, као и двоструко повећану смртност од кардиовакуларних болести (119). С друге стране, примена адекватне физичке активности повезана је са смањењем ризика од кардиовакуларних болести за више од 50% (120). Међутим, питање које се поставља у многим како клиничким тако и експерименталним истраживањима је која врста и која доза вежбања је најадекватнија. Због разноликости кардиовакуларних болести и такође због чињеница да студије обично процењују само неке од фактори ризика, тешко је дати опште препоруке. Поједине студије су предложили да аеробне вежбе умереног интензитета пет или више дана у недељи са 30-60 минута по сесији, или три или више енергичних сесије вежби интензитета од 20-60 минута по сесији, као најадекватнији избор (121).

Физичка активност не само да смањује кардиовакуларне фактори ризика, као што су дијабетес мелитус и хипертензија, већ и побољшавају здравствени статус код пацијената са постојећим кардиовакуларним болестима. Показано је, да је ниво физичке активности обрнуто повезан са свим узроцима смртности од кардиовакуларних болести (122, 123). Сходно томе, физичка активност је постала једна од основних клиничких интервенција за превенцију и лечење кардиовакуларних болести, које не само да поседује директно благотворно дејство на системски метаболизам и промовише бројне ћелијске адаптације унутар срца и крвних судова већ поседује позитиван ефекат на другим органима или ткивима, као што су јетра, скелетни мишићи, мозак, масна ткива која производе секундарне ефекте на кардиовакуларни систем (124-126).

Познато је да хипертензија представља фактор ризика за већину кардиовакуларних болести и најчешће је повезана са неактивним начином живота. Студије су показале да физичка активност успорава развој хипертензије, тако да аеробне вежбе и вежбе отпора доказано смањују крвни притисак, поседувајући на тај начин позитиван учинак. Пошто брзо ходање представља лак, јефтин, једноставан и ефикасан начин физичке активности, ова врста аеробног вежбања се најчешће препоручује и сматра најадекватнијим типом физичке активности, за овај вид обољења. Такође, све стручне организације препоручују аеробне вежбе умереног интензитета у трајању од најмање 30 минута најмање 3 дана на недељном нивоу (127, 128). Сесије вежби могу бити континуиране 30 минута или могу бити састављене од најмање 10 минута кратке вежбе на дневном нивоу, укупно 30 минута. Након овог облика активности доказано је да се ниво крвног притиска смањује за 5 mmHg. Сходно томе са смањењем систолног крвног притиска за 5 mmHg, морталитет од коронарне болести срца смањује се за 9%, док од можданог удара за 14% (129).

Атеросклероза представља болест великих и средњих мишићних артерија и одликује се дисфункцијом ендотела крвног суда, васкулитисом, и накупљањем холестерола, ћелијских елемената и калцијума унутар зида крвног суда, формирајући атеросклеротски плак, као и акутну и хроничну опструкцију лумена крвног суда. Наведени процес доводи до поремећаја у протоку крви, као и смањену оксигенацију одређених ткива (130). Студијама је показано да физичка активност делује заштитно од развоја атеросклеротских плакова без обзира на друге кардиоваскуларне факторе ризика. Физичке вежбе спречавају развој атеросклеротског плака изазивајући регресију коронарне стенозе, спречавањем и смањењем инфламаторних реакција, параметра оксидационог стреса и регулисањем функције ендотела. Осим тога, физичка активност може да нормализује крвни притисак, инсулинску резистенцију, као и ниво липида у серуму (131), што представља све кључне факторе током развоја атеросклерозе. Досадашња истраживања су показала да умерен ниво физичке активности поседује позитиван ефекат у немогућности развоја атеросклерозе, док исто тако интензивно вежбање може негативно утицати на срчану функцију, као и развој атеросклеротског плака (130).

Позитивни ефекти физичке активности на развој метаболичког синдрома

Метаболички синдром представља још једно уобичајено обољење код углавном седентарних појединаца. Наведено обољење представља скуп фактора ризика која се јављају као поседица инсулинске резистенције и абнормалне функције и накупљања масног ткива. У факторе ризика за развој метаболичког синдрома убраја се генетско наслеђе, неадекватна исхрана, као и недовољна физичка активност (132). Слично кардиоваскуларним болестима, показало се да 30 минута активности умереног интензитета на дневном нивоу, доводи до регулисања телесне масе, смањења инсулинске резистенције, хипертензије и дислипидемије, доприносећи постизању позитивног ефекта на развој метаболичког синдрома (133). Међутим, иако је студијама показано да физичка активност умереног интензитета поседује изузетно позитиван ефекат на наведено обољење, резултати неколико студија сугеришу да енергична активност може дати још боље резултате у превенцији и лечењу метаболичког синдрома (134, 135).

3. Физичка активност у терапији дијабетес мелитуса

Као што је већ наведено у претходном делу дисертације, дијабетес мелитус представља метаболички поремећај који се карактерише хипергликемијом наше или након оброка, услед апсолутног или релативног дефицита у производњи или дејству инсулина (136). Хронична хипергликемија дијабетес мелитуса је повезана са оштећењем органа, дисфункцијом и инсуфицијенцијом, укључујући ретину, бубрег, нервни систем, срце и крвне судове (136). Тачан узрок настанка дијабетес мелитуса типа 2 није довољно познат. Важну улогу имају наследни фактори, гојазност, физички и психички стрес, старење, трудноћа и други чиниоци (2). Циљ лечења дијабетес мелитуса типа 2 је постизање и одржавање оптималног нивоа глукозе, липида и крвног притиска као и спречавање или одлагање развоја хроничних компликација (137). Бројне студије су указале да различити типови вежбања поседују све важнију улогу у лечењу овог типа дијабетеса, што поспешује постизање и одржавање терапијских циљева и генерално побољшава квалитет живота (138-140).

Сугерисано је да примена прилагођеног програма физичке активности уз надзор стручних лица омогућава бољу искоришћеност глукозе и тиме смањује потребу за инсулином код пацијената на инсулинској терапији (141-143). Она мора да буде редовна и прилагођена старости и могућностима пацијента. Препоручује се да траје бар пола сата дневно у виду шетње, пливања, вожње бицикла. Повремени већи напори без посебне контроле се не препоручују јер могу изазвати велике осцилације садржаја глукозе у крви (143, 144). Осим тога, особе са дијабетесом су веома подложне поремећајима периферне циркулације, поготово у ногама, тако да редовна физичка активност (чак и само шетња) помаже да до њих не дође (145, 146).

Истраживања су показала да аеробне вежбе умереног до високог интензитета смањују ризик од појаве кардиоваскуларних обољења, чиме се последично и смањује смртност од дијабетеса мелитуса тип 1 и тип 2. Код дијабетеса типа 1, аеробни вежбање побољшава квалитет живота пацијената повећањем кардиореспираторне кондиције, смањењем инсулинске резистенције и побољшањем нивоа липида у крви, као и функције ендотела. Код пацијената са дијабетесом тип 2, физичка активност умереног интензитета резултира нижим нивоима HbA1c, триглицерида, повишеног крвног притиска, као и инсулинске резистенције. Физичка активност високог интензитета може довести до појаве неких здравствених ризика за особе оболеле од дијабетеса, укључујући акутне компликације као што су болести срца и хипергликемија. Већина међународних смерница препоручује 3-7 дана у недељи, најмање 150 минута недељно за физичку активност умереног интензитета, или више од 75 минута недељно за аеробне вежбе. За сваку врсту вежбе, треба узети у обзир интензитет физичке активности, као и временски интервал њеног извођења (2, 138). Време треба на одговарајући начин повећати под надзором одговорног лица, најчешће медицинског радника.

Осим тога, физичка активност код особа оболелих од дијабетеса тип 2, треба да се примењује на одговарајући начин уз примену персонализованих програма, посебно када пацијенти узимају статине који поседују ефекат у контролу липида. Поред наведеног, пацијенти са знаком прогресивне ретинопатије требају избегавати јаке аеробне вежбе или вежбе отпора. Такође, код особа са дијабетесом и преддијабетесом се препоручује упражњавање редовне и адекватне физичке активности у персонализованом режиму и интензитету најмање 150 минута недељно. Да би се избегла појава било којих нежељених ефеката, пацијенти треба да се консултују и да буду под сталним надзором стручних лица. Уз све наведене концепте физичке активности код особа оболелих од дијабетеса тип 2, неопходно је да поседују друштвену и породичну подршку како би се придржавали медицинске неге уз физичку активност и тиме испунили очекиване постулате у управљању и контроли ове болести (2, 138, 147-150).

Међутим, и поред консензуса да редовна физичка активност и вежбање резултирају позитивним исходом по здравље односно смањују учесталост и озбиљност компликација шећерне болести, поставља се кључно питање типа, интензитета и трајања физичке активности која може да оствари овакве позитивне исходе? Будући да на поменуто питање још увек нема јединственог одговора (нарочито у нашој земљи) и да су доступни подаци неусаглашени, сматрали смо да би било од интереса да се спроведе истраживање које би се бавило овом врстом проблематике.

II

ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

2.1 Циљеви истраживања

Примарни циљ

Испитивање утицаја примене структурисане физичке активности на антропометријске, кардиоваскуларне, метаболичке и биохемијске параметре код пацијената са дијабетес мелитусом типа 2.

Секундарни циљеви

1. Утврдити и дизајнирати тип физичке активности за сваког испитаника индивидуално на основу функционалног теста оптерећења.
2. Испитати утицај пажљиво планиране индивидуално оријентисане физичке активности на антропометријске параметре испитаника: телесна тежина и висина и индекс телесне масе (ВМІ индекс).
1. Испитати ефекте структурисане физичке активности на вредности артеријског крвног притиска код пацијената са дијабетес мелитусом типа 2
2. Испитати ефекат оваквог типа физичке активности на вредности гликолизираног хемоглобина (HbA1C), гликемије и инсулинемије наше код пацијената са дијабетес мелитусом типа 2.
3. Испитати утицај физичке активности на вредности биохемијских маркера крви (липидни профил; ензими јетре; бубрежни показатељи и запаљенски маркери – седиментација и С реактивни протеин).
4. Испитати утицај физичке активности на маркере оксидационог стреса и систем антиоксидационе заштите код пацијената са дијабетес мелитусом типа 2.

2.2 Хипотезе истраживања

Главна хипотеза

Главна хипотеза студија је да физичка активност може да оствари позитиван утицај на антропометријске, кардиоваскуларне, метаболичке и биохемијске параметре код пацијената са дијабетес мелитусом типа 2.

Специфичне хипотезе

1. Структурисана физичка активност позитивно утиче на антропометријске параметре од интереса – вредности индекса телесне масе код пацијената са дијабетес мелитусом типа 2.
2. Структурисана физичка активности позитивно утиче на кардиоваскуларне параметре од интереса - вредности артеријског крвног притиска.

3. Структурисана физичка активност позитивно утиче на метаболичке параметре од интереса - вредности HbA1C, гликемије и инсулинемије наше код пацијената са дијабетес мелитусом типа 2.
4. Структурисана физичка активност на вредности биохемијских маркера крви (липидни профил; ензими јетре; бубрежни показатељи и запаљенски маркери – седиментација и C реактивни протеин)
5. Структурисана физичка активност на физичка активности позитивно утиче на маркере оксидационог стреса и систем антиоксидационе заштите.

III

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. ВРСТА СТУДИЈЕ

Истраживање је осмишљено као проспективна опсервациона кохортна студија. Све студијске експерименталне процедуре су спроведене у Пожеги у оквиру сарадње Саветовалишта за дијабетес са другим спортским и рекреативним установама из ове општине.

3.2. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ

Истраживање је обухватило групу од 200 испитаника - 40 контролних и 160 пацијената оболелих од дијабетес мелутуса типа 2 (оба пола, старости од 30 – 60 година) који су лечени у Саветовалишту за дијабетес при специјалистичкој ординацији опште медицине организационе јединице Дома здравља Пожега, Здравствени центар Ужице. Пре отпочињања студије је обезбеђено одобрење надлежног Етичког комитета (Етички одбор Здравственог центра Ужице, број 0303-10453) као и писани пристанак свих испитаника.

Осим тога, током извођења студије поштовани су сви прописи добре клиничке праксе који су одређени мишљењима Републичке стручне комисије за дијабетес при Министарству здравља Републике Србије, и усклађени са европском директивом и другим правилима наше земље и међудржавне сарадње са Европском унијом у овој области. Такође поштована су сва права приватности пацијената, а безбедност студије по њихово здравље је била максимална.

3.3. УЗОРКОВАЊЕ

Испитаници – пацијенти били су сврстани у 5 група (по 40 испитаника у групи):

1) Група 0 (n=40) - контролна група здравих испитаника (нормална толеранција глукозе) који су у погледу старосне доби и полне дистрибуције одговарали експерименталним групама.

2) Група 1 (n=40) – испитаници са дијабетесом лечени хигијенско-дијететским режимом и/или оралним антидијабетицима, који нису били подвргнути структурисаном програму физичке активности.

3) Група 2 (n=40) – испитаници са дијабетесом лечени неким од режима инсулинске терапије (базал-орал (БОТ), конвенционална (КИТ) или конвенционална интензивирани инсулинска терапија (КИИТ)), који нису били подвргнути структурисаној физичкој активности.

4) Група 3 (n=40) - испитаници са дијабетесом лечени хигијенско-дијететским режимом и/или оралним антидијабетицима који су били подвргнути структурисаном програму физичке активности.

5) Група 4 (n=40) - испитаници са дијабетесом лечени неким од режима инсулинске терапије (базал-орал (БОТ), конвенционална (КИТ) или конвенционална интензивирани инсулинска терапија (КИИТ)), који су такође били подвргнути структурисаној физичкој активности.

Дијететски режим је за све пацијенте на овом облику терапијског протокола подразумевао примену дијета које су појединачно креиране и хипокалоријског су карактера (30 kcal / kg идеалне телесне тежине дневно), са следећом процентуалном заступљеношћу макронутритијената: 35% протеина, 25% липида и 40% угљених хидрата (151).

Критеријуми за укључење у студију су били следећи:

- 1) старосна доб (30 – 60 година);
- 2) дијагностикован дијабетес мелитус тип 2 према критеријумима националног водича добре клиничке праксе за дијабетес мелитус из јула 2012 (HbA1C \geq 6.5% или, гликемија ناشте \geq 7,0 mmol/L или, гликемија у току OGTT-а са 75 g глукозе у 120. минути \geq 11,1 mmol/L или, 4. гликемија у било ком случајном узорку крви (без обзира на оброк) \geq 11,1 mmol/L уз присуство типичних дијабетесних симптома (полиурија, полидипсија, губитак у телесној тежини);
- 3) успешно спроведен иницијални тест оптерећења - одсуство следећих критеријума: пад систолног притиска више од 10 mmHg у односу на почетне вредности, упркос повећању оптерећења, удружен са другим знаковима исхемије, ангина пекторис средњег или јаког оптерећења, симптоми централног нервног система - вртоглавица, ошамућеност, атаксија, симптоми и знаци лоше перфузије (бледило или цијаноза), постизање субмаксималне и максималне фреквенције срца, поремећаји ритма-вентрикуларна тахикардија, вентрикуларне екстрасистоле, EKG промене - елевација ST сегмента, умор, недостатак даха, тешко дисање, грчеви у ногама или клаудикације, хипертензивна реакција - ТА 250/115 mmHg, захтев испитаника за прекид теста);
- 4) одсуство било каквог показатеља компромитованог срчаног рада (EKG аномалије, стабилна и нестабилна ангина пекторис);
- 5) одсуство компликација шећерне болести које су могле да угрозе учествовање у студији (дијабетесно стопало, ретинопатија, хемодијализа);
- 6) одсуство спортског професионалног или рекреативног стажа од најмање 5 година раније (анамнестички податак).

У студији је коришћен и стручно методолошки упитник који садржи иницијале имена испитаника и број година живота као и број година лечења од шећерне болести, начин лечења, евентуалне компликације, краћу историју њихове болести и других придодатих болести, њихове навике, физичку активност, и друге податке од интереса за ову студију као што су на пример рутинске лабораторијске анализе.

3.4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ПРОТОКОЛ

3.4.1. Индивидуано дизајнирање физичке активности

На почетку студије је спроведен тест оптерећења на ерготраци. Успешно обављен тест оптерећења је, као што је поменуто, био један од критеријума за укључење у студију. Након тога је у сарадњи са стручњацима спортске медицине и кондиционим тренерима за сваког испитаника дизајниран одговарајући тип физичке активности по типу аеробног тренинга, према критеријумима Америчког колеџа за спортску медицину и Америчког удружења за дијабетес (152).

Укупно трајање индивидуалних тренинга је износило 6 месеци, при чему је физичка активност креирана на основу следећих препорука за вежбање за особе са дијабетесом тип 2:

Фреквенција

Аеробно физичка активност се спроводила најмање 3 дана у недељи, са не више од два узастопна дана паузе између вежбања.

Интензитет

Аеробна активност је била умереног интензитета, што одговара 40-60% максималне потрошње кисеоника (за већину људи са дијабетесом тип 2, брзо ходање је вежбање умереног интензитета). Интензитет вежбања је дефинисан према фреквенци срца будући да није било могуће да се прати преко максималне потрошње кисеоника VO_2max (испитаници нису могли да носе маске приликом тренинга, док се пулс лако самостално мерио). На основу резултата ерготеста, сваком појединцу је дизајнирана табеларна вредност фреквенце за 40%, 50%, 60% од $HRmax$. Строго се контролисало да сви испитаници вежбају према истом протоколу (истом % $HRmax$). Целокупан интензитет тренинга је спровођен према Борговој скали (153-155).

Трајање

Трајање активности је износило најмање 150 минута недељно интензитетом који је претходно одређен.

Режим

Примењиван је било који облик аеробне физичке активности (пре свега брзо ходање) због мобилисања великих група мишића и последичног повећања срчане фреквенције.

Тренажни протокол

Структурисани програм физичке активности је спровођен између 3 и 4 пута недељно са паузом од највише два узастопна дана. Тренажни циклус се одвијао према следећем протоколу:

1. прва фаза - загревање целог тела у трајању од 5 минута
2. друга (главна) фаза - шетња (45-55 мин)
3. трећа фаза - истезање у трајању од 5 минута (истезање мишића ногу, леђа, скочног зглоба, грудног коша, и руку).

Степен прогресије

Креиран је индивидуални план прогресије карактеристика физичког оптерећења узевши у обзир кардиореспираторне параметре добијене на ерготесту. У периоду 0. - 4. недеље, 5. - 14. недеље и 15. - 24. недеље, обим и интензитет физичке активности су прогресивно повећани према протоколу који је представљен у Табели 6.

Како би се осигурала и измерила одговарајућа комплијанса испитаника у погледу ове програмиране и структурисане физичке активности, сваки испитаник је водио дневник којим се пратио програм задате физичке активности. Осим тога, додатна периодична контрола болести је постигнута телефонским контактом са испитаницима сваке недеље. Дневник физичке активности је за сваког испитаника креирао специјалиста спортске медицине у сарадњи са кондиционим тренерима а на основу индивидуално дизајнираних типова тренинга.

Табела 6. Сумарни приказ карактеристика структурисаног тренажног протокола

Редослед	Садржај	Период	Трајање	Интензитет	Фреквенција
Загревање	Истезање	1.-24. недеља	5 мин.		
Шетња	Низак интензитет (нормално ходање)	1. недеља	40 мин.	11-13 RPE или 55-64% HR _{max}	4 пута/недељно
		2. недеља	45 мин.		
		3. недеља	50 мин.		
		4. недеља	55 мин.		
Шетња	Умерен интензитет (брзо ходање)	5.-14. недеља	40 мин.	14-15 RPE или 65-75% HR _{max}	
		15.-24. недеља	50 мин.		
Хлађење	Истезање	1.-24. недеља	5 мин.		

Напомена: RPE – rating of perceived exertion (степен замора према Борговој скали)

3.4.2. Варијабле које се мере у студији

На почетку (иницијално) су сви испитаници били подвргнути тесту оптерећења како би се стекао увид у њихову физичку припремљеност односно добили подаци аеробне способности:

1. пулс у миру,
2. максимални пулс,
3. пулс у напору и опоравку,
4. апсолутна и релативна максимална потрошња кисеоника - VO_2max ,
5. ЕКГ параметри (синусна тахикардија и брадикардија, атријална тахикардија/флатер/фибрилација, вентрикуларне аритмије, патолошки Q зубци, ST елевација, хипертрофија леве коморе, AV блок);

Након тога, првог дана опоравка тренажног протокола (пре физичке активности) и након завршетка тренажног процеса (после 6 месеци) свим испитаницима су праћени следећи параметри:

1. антропометријски параметри (телесна тежина и висина, индекс телесне масе - BMI);
2. процена телесног састава (биелектрична импеданца (BIA) – укупна количина воде (TBW), безмасна маса (LBM), телесна маст (FM), екстрацелуларна маса (ECM), индекс (ECM / BMC) и ћелијска фракција (%));
3. вредности гликолизованог хемоглобина - HbA1C, гликемије и инсулинемије наше;
4. вредности артеријског крвног притиска (систоличног и дијастоличног артеријског притиска);
5. вредности биохемијских маркера крви (липидни профил - укупни холестерол, триглицериди, HDL-холестерол, LDL-холестерол; ензими јетре - аспартат аминотрансфераза (AST), аланин аминотрансфераза (ALT), гама глутамил трансфераза (GGT); бубрежни показатељи – уреа, креатинин, мокраћна киселина; и запаљенски маркери - седиментација и C реактивни протеин).
6. маркери оксидационог стреса из плазме (индекс липидне пероксидације- TBARS, нитрити- NO_2^- , супероксид анјон радикал- O_2^- и водоник пероксид- H_2O_2) и ензими антиоксидационе заштите из лизата еритроцита (супероксид дизмутаза-SOD, каталаза-CAT и редуковани глутатион-GSH).

3.5. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима недавно публиковане студије у којој је испитиван недељни ниво физичке активности код особа са дијабетес мелитусом типа 2 (156). Студијски узорак је израчунат узимајући алфа грешку (α) од 0,05 и снагу студије од 0,8 (бета грешка 0,2) за Студентов t тест (два независна узорка), успоређујући групе између себе (у оба смера), према статистичком програму G*Power 3 (157). Узимањем у обзир резултате наведене студије и на основу претпоставке која захтева највећи узорак, односно очекиване најмање разлике у испитиваним параметрима између група, утврђен је број од укупно 200 испитаника (по 40 испитаника у свакој групи).

3.6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА

Статистичка анализа добијених података је урађена употребом специјализованог софтвера за овакав вид анализе – *SPSS, верзија 22.20*. Постојање нормалне расподеле је утврђено помоћу *Shapiro-Wilk* теста. Разлике у вредностима мерених параметара између група пре и после интервенције-физичке активности процењиване су коришћењем *Wilcoxon signed-rank* теста (за податке са нормалном расподелом која није нормална) и *paired t*-теста за (нормално дистрибуиране податке). Добијени резултати су приказани табеларни и графички. Вредност $p < 0,05$ је означавала статистичку значајност, а вредност $p < 0,01$ високу статистичку значајност.

IV

РЕЗУЛТАТИ

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Антропометријске карактеристике испитаника – поређење вредности у оквиру група

У Табели 7 су приказане средње вредности ВМІ у односу на период праћења контролне групе испитаника. Уочено је да није дошло до статистички значајне промене ВМІ у контролној групи испитаника током периода праћења.

Табела 7. Разлике у вредностима ВМІ у контролној групи испитаника (група 0) на почетку и на крају периода праћења

Параметар	На почетку периода праћења	На крају периода праћења	Р вредност
ВМІ (kg/m ²)	23.3 ± 3.4	24.7 ± 4.5	> 0.05

Резултати су изражени као средња вредност ± стандардна грешка; статистички значајна разлика $p < 0.05$; високо статистички значајна разлика $p < 0.01$

У Табели 8 су приказане средње вредности ВМІ у односу на период праћења у групи дијабетичних испитаника који су лечени хигијенско-дијететским режимом и оралним антидијабетицима. Уочено је да није дошло до статистички значајне промене ВМІ у датој групи испитаника током периода праћења.

Табела 8. Разлике у вредностима ВМІ у групи дијабетичних испитаника који су лечени хигијенско-дијететским режимом и оралним антидијабетицима (група 1) на почетку и на крају периода праћења

Параметар	На почетку периода праћења	На крају периода праћења	Р вредност
ВМІ (kg/m ²)	27.8 ± 5.1	25.9 ± 6.0	> 0.05

Резултати су изражени као средња вредност ± стандардна грешка; статистички значајна разлика $p < 0.05$; високо статистички значајна разлика $p < 0.01$

У Табели 9 су приказане средње вредности ВМІ у односу на период праћења у групи дијабетичних испитаника који су лечени неким од режима инсулинске терапије. Примећено је да је инсулинска терапија довела до благог, али не и статистички значајног смањења ВМІ у датој групи испитаника на крају периода праћења.

Табела 9. Разлике у вредностима ВМІ у групи дијабетичних испитаника који су лечени неким од режима инсулинске терапије (група 2) на почетку и на крају периода праћења

Параметар	На почетку периода праћења	На крају периода праћења	Р вредност
ВМІ (kg/m ²)	31.2 ± 6.3	28.8 ± 5.6	> 0.05

Резултати су изражени као средња вредност ± стандардна грешка; статистички значајна разлика $p < 0.05$; високо статистички значајна разлика $p < 0.01$

У Табели 10 су приказане средње вредности ВМІ у односу на примену структурисаног програма физичке активности у групи дијабетичних испитаника који су лечени хигијенско-дијететским режимом и оралним антидијабетицима. Уочено је да примењени третман физичке активности комбинован уз адекватан хигијенско-дијететски режим и примену оралних антидијабетика довео до значајног смањења ВМІ у датој групи испитаника на крају периода праћења.

Табела 10. Разлике у вредностима ВМІ у групи дијабетичних испитаника који су лечени хигијенско-дијететским режимом и оралним антидијабетицима (група 3) пре и после структурисаног програма физичке активности

Параметар	Пре физичке активности	После физичке активности	Р вредност
ВМІ (kg/m ²)	38.2 ± 4.7	33.7 ± 4.1	< 0.05

Резултати су изражени као средња вредност ± стандардна грешка; статистички значајна разлика $p < 0.05$; високо статистички значајна разлика $p < 0.01$

У Табели 11 су приказане средње вредности ВМІ у односу на примену структурисаног програма физичке активности у групи дијабетичних испитаника који су лечени неким од режима инсулинске терапије. Примећено је да истовремена примена физичке активности и инсулинске терапије довела до значајног смањења ВМІ у датој групи испитаника на крају периода праћења.

Табела 11. Разлике у вредностима ВМІ у групи дијабетичних испитаника који су лечени неким од режима инсулинске терапије (група 4) пре и после структурисаног програма физичке активности

Параметар	Пре физичке активности	После физичке активности	Р вредност
ВМІ (kg/m ²)	35.1 ± 1.2	29.6 ± 1.4	< 0.05

Резултати су изражени као средња вредност ± стандардна грешка; статистички значајна разлика $p < 0.05$; високо статистички значајна разлика $p < 0.01$

4.2. Антропометријске карактеристике испитаника – поређење вредности између група

Разлике у вредностима ВМІ између испитиваних група у различитим тренуцима мерења приказане су графички (График 1). Резултати су представљени у виду средњих вредности ± стандардна девијација ($X \pm SD$) са статистички значајном разликом за вредност $p < 0,05$.

Највише вредности ВМІ у тренутку иницијалног мерења уочене су у групама испитаника које су се подвргавале адекватном програму физичке активности, у групама 3 и 4. Примењен програм физичке активности је значајно смањив вредности ВМІ у поменутиим групама и самим тим и разлике у односу на остале групе па у тренутку мерења на крају третмана група 4 је имала вредности ВМІ које се нису разликовале у односу на контролну групу.

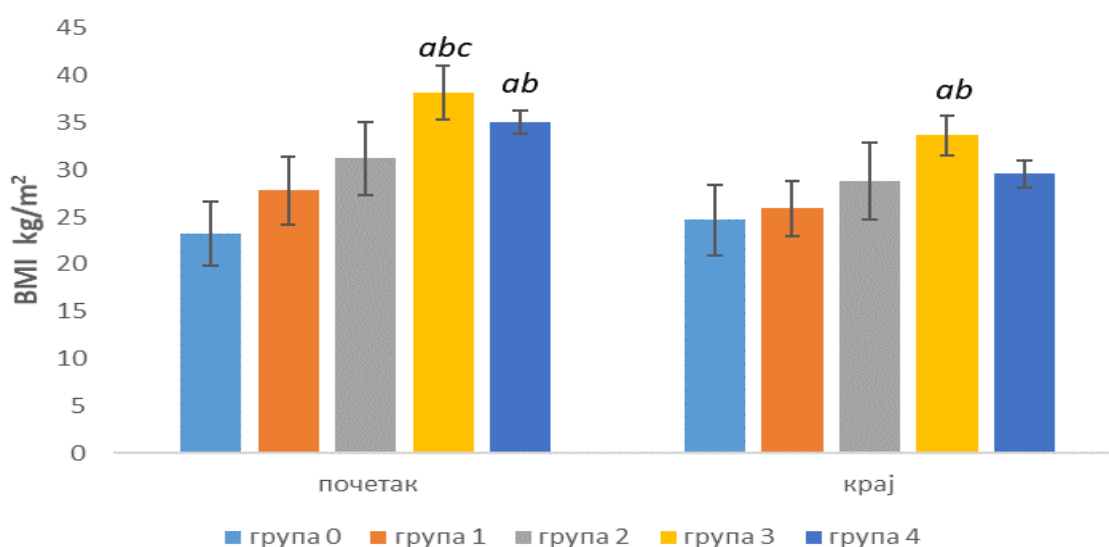


График 1. Вредности ВМІ у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

4.3. Кардиоваскуларни параметри испитаника – поређење вредности у оквиру група

У Табели 12 су приказане вредности крвног притиска у односу на период праћења контролне групе испитаника. Уочено је да није дошло до статистички значајне промене крвног притиска у контролној групи испитаника током периода праћења.

Табела 12. Разлике у вредностима крвног притиска у контролној групи испитаника (група 0) на почетку и на крају периода праћења

Параметар	На почетку периода праћења	На крају периода праћења	Р вредност
Крвни притисак SP/DP (mmHg/s)	122 \pm 11 / 82 \pm 8	127 \pm 10 / 86 \pm 9	> 0.05

Резултати су изражени као средња вредност \pm стандардна грешка; статистички значајна разлика $p < 0.05$; високо статистички значајна разлика $p < 0.01$

У Табели 13 су приказане вредности крвног притиска у односу на период праћења у групи дијабетичних испитаника који су лечени хигијенско-дијететским режимом и оралним антидијабетицима. Није уочена статистички значајна промена крвног притиска у датој групи испитаника током периода праћења.

Табела 13. Разлике у вредностима крвног притиска у групи дијабетичних испитаника који су лечени хигијенско-дијететским режимом и оралним антидијабетицима (група 1) на почетку и на крају периода праћења

Параметар	На почетку периода праћења	На крају периода праћења	Р вредност
Крвни притисак SP/DP (mmHg/s)	136 ± 10 / 89 ± 7	129 ± 12 / 84 ± 10	> 0.05

Резултати су изражени као средња вредност ± стандардна грешка; статистички значајна разлика $p < 0.05$; високо статистички значајна разлика $p < 0.01$

У Табели 14 су приказане вредности крвног притиска у односу на период праћења у групи дијабетичних испитаника који су лечени неким од режима инсулинске терапије. Није примећена статистички значајна промена крвног притиска у датој групи испитаника између два тренутка мерења.

Табела 14. Разлике у вредностима крвног притиска у групи дијабетичних испитаника који су лечени неким од режима инсулинске терапије (група 2) на почетку и на крају периода праћења

Параметар	На почетку периода праћења	На крају периода праћења	Р вредност
Крвни притисак SP/DP (mmHg/s)	142 ± 12 / 95 ± 9	137 ± 14 / 90 ± 13	> 0.05

Резултати су изражени као средња вредност ± стандардна грешка; статистички значајна разлика $p < 0.05$; високо статистички значајна разлика $p < 0.01$

У Табели 15 су приказане вредности крвног притиска у односу на примену структурисаног програма физичке активности у групи дијабетичних испитаника који су лечени хигијенско-дијететским режимом и оралним антидијабетицима. Примењени третман физичке активности комбинован уз адекватан хигијенско-дијететски режим и примену оралних антидијабетика проузроковао је значајно смањење крвног притиска у датој групи испитаника током периода праћења.

Табела 15. Разлике у вредностима крвног притиска у групи дијабетичних испитаника који су лечени хигијенско-дијететским режимом и оралним антидијабетицима (група 3) пре и после структурисаног програма физичке активности

Параметар	Пре физичке активности	После физичке активности	Р вредност
Крвни притисак SP/DP (mmHg/s)	140 ± 10 / 98 ± 11	130 ± 9 / 89 ± 8	< 0.05

Резултати су изражени као средња вредност ± стандардна грешка; статистички значајна разлика $p < 0.05$; високо статистички значајна разлика $p < 0.01$

У Табели 16 су приказане вредности крвног притиска у односу на примену структурисаног програма физичке активности у групи дијабетичних испитаника који су лечени неким од режима инсулинске терапије. Примећено је да истовремена примена физичке активности и инсулинске терапије довела до значајног смањења крвног притиска у датој групи испитаника током периода праћења.

Табела 16. Разлике у вредностима крвног притиска у групи дијабетичних испитаника који су лечени неким од режима инсулинске терапије (група 4) пре и после структурисаног програма физичке активности

Параметар	Пре физичке активности	После физичке активности	Р вредност
Крвни притисак SP/DP (mmHg/s)	149 ± 11 / 104 ± 10	136 ± 9 / 91 ± 9	< 0.05

Резултати су изражени као средња вредност ± стандардна грешка; статистички значајна разлика $p < 0.05$; високо статистички значајна разлика $p < 0.01$

4.4. Кардиоваскуларни параметри испитаника – поређење вредности између група

Разлике у вредностима систолног и дијастолног притиска између испитиваних група у различитим тренуцима мерења приказане су графички (Графици 2 и 3). Резултати су представљени у виду средњих вредности ± стандардна девијација ($X \pm SD$) са статистички значајном разликом за вредност $p < 0,05$.

Највише вредности систолног и дијастолног притиска у тренутку иницијалног мерења уочене су у групи испитаника леченим неким од режима инсулинске терапије уз програм физичке активности. Примењен програм физичке активности је значајно смањило вредности и систолног и дијастолног притиска у датој група па у тренутку мерења на крају третмана није било разлике у вредностима систолног и дијастолног притиска између контролне и експерименталних група.

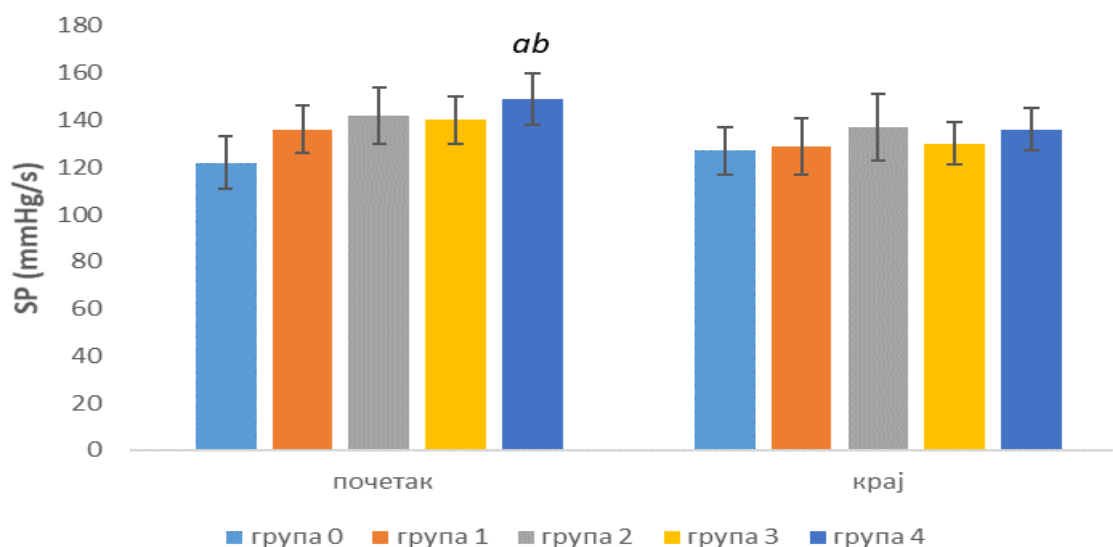


График 2. Вредности систолног притиска у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности ± стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

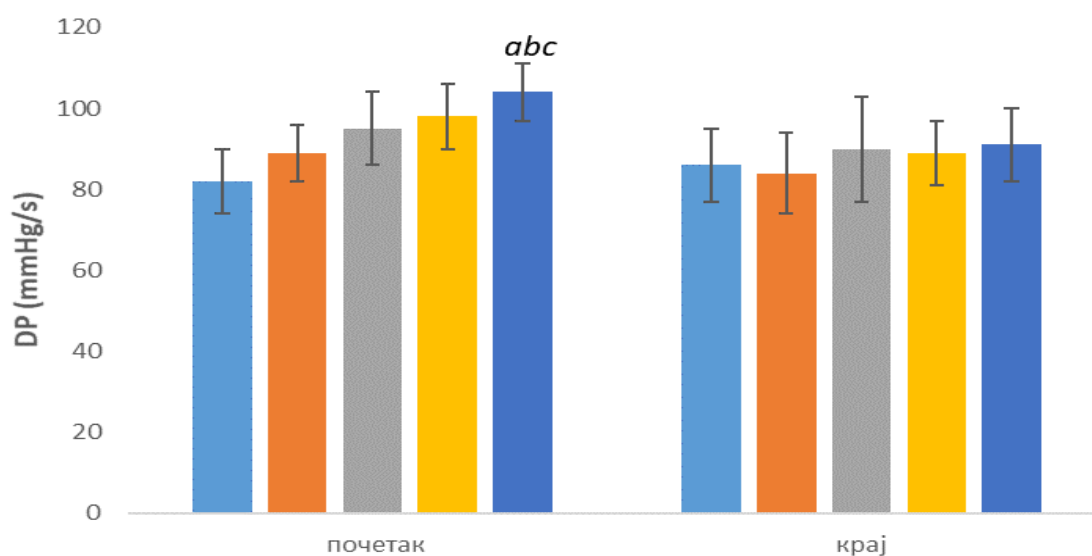


График 3. Вредности дијастолног притиска у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

4.5. Биохемијски параметри испитаника – поређење вредности у оквиру група

У Табели 17 су приказане вредности биохемијских параметара у односу на период праћења контролне групе испитаника. Није примећена статистички значајна промена било ког испитиваног биохемијског параметра у контролној групи испитаника између два тренутка праћења.

Табела 17. Разлике у вредностима мерених параметара у контролној групи испитаника (група 0) на почетку и на крају периода праћења

Параметар	Период праћења		P вредност
	Пре	После	
<i>Метаболизам</i>			
Гликемија наште (mmol/L)	4.51 ± 1.18	4.86 ± 1.37	> 0.05
Инсулинемија наште (mIU/L)	5.65 ± 1.07	7.21 ± 1.39	> 0.05
HbA1C (%)	3.82 ± 0.57	4.79 ± 0.83	> 0.05
<i>Липидни профил</i>			
Укупни холестерол (mmol/L)	4.53 ± 0.74	5.09 ± 0.96	> 0.05
Триглицериди (mmol/L)	1.76 ± 0.29	2.18 ± 0.38	> 0.05
HDL (mmol/L)	1.64 ± 0.17	1.98 ± 0.26	> 0.05
LDL (mmol/L)	3.97 ± 0.56	4.45 ± 0.88	> 0.05
<i>Ензими јетре</i>			
AST (U/L)	28.40 ± 8.51	32.76 ± 6.83	> 0.05
ALT (U/L)	37.62 ± 10.58	32.05 ± 7.71	> 0.05
Gamma-GT (U/L)	33.60 ± 9.48	38.16 ± 8.03	> 0.05
<i>Бубрежни маркери</i>			
Уреа (mmol/l)	4.13 ± 1.34	6.79 ± 1.56	> 0.05
Креатинин (μmol/l)	79.28 ± 11.25	86.44 ± 13.07	> 0.05
Мокраћна киселина (μmol/l)	218.36 ± 28.32	262.81 ± 37.46	> 0.05
<i>Запаљенски маркери</i>			
С-реак. протеин	2.41 ± 0.69	2.89 ± 0.54	> 0.05
Седиментац. (mm/h)	13.14 ± 3.36	16.38 ± 2.87	> 0.05

Резултати су изражени као средња вредност ± стандардна грешка; статистички значајна разлика $p < 0.05$; високо статистички значајна разлика $p < 0.01$

У Табели 18 су приказане вредности биохемијских параметара у односу на период праћења у групи дијабетичних испитаника који су лечени хигијенско-дијететским режимом и оралним антидијабетицима. Уочено је да је примењен комбиновани третман довео до значајног смањења само параметара попут гликемије и инсулинемије наште као и HbA1C. Примењен третман није довео до значајних промена осталих биохемијских параметара у датој групи испитаника.

Табела 18. Разлике у вредностима мерених параметара у групи дијабетичних испитаника који су лечени хигијенско-дијететским режимом и оралним антидијабетицима (група 1) на почетку и на крају периода праћења

Параметар	Период праћења		P вредност
	Пре	После	
<i>Метаболизам</i>			
Гликемија наште (mmol/L)	8.52 ± 1.87	7.36 ± 1.53	< 0.05
Инсулинемија наште (mIU/L)	19.16 ± 5.24	15.74 ± 4.56	< 0.05
НбА1С (%)	6.92 ± 1.12	6.05 ± 1.38	< 0.05
<i>Липидни профил</i>			
Укупни холестерол (mmol/L)	6.53 ± 0.94	5.85 ± 0.67	> 0.05
Триглицериди (mmol/L)	2.88 ± 0.75	2.35 ± 0.49	> 0.05
HDL (mmol/L)	1.13 ± 0.14	1.54 ± 0.27	> 0.05
LDL (mmol/L)	4.96 ± 0.46	3.89 ± 0.71	> 0.05
<i>Ензими јетре</i>			
AST (U/L)	33.51 ± 6.72	29.32 ± 5.45	> 0.05
ALT (U/L)	22.42 ± 9.16	27.13 ± 8.11	> 0.05
Gamma-GT (U/L)	19.64 ± 7.23	24.25 ± 6.84	> 0.05
<i>Бубрежни маркери</i>			
Уреа (mmol/l)	10.11 ± 1.25	13.37 ± 12.68	> 0.05
Креатинин (μmol/l)	94.34 ± 14.25	79.95 ± 11.44	> 0.05
Мокраћна киселина (μmol/l)	312.57 ± 30.14	281.11 ± 27.77	> 0.05
<i>Запаљенски маркери</i>			
С-реак. протеин	4.13 ± 1.06	3.91 ± 1.21	> 0.05
Седиментац. (mm/h)	11.34 ± 3.21	13.52 ± 4.09	> 0.05

Резултати су изражени као средња вредност ± стандардна грешка; статистички значајна разлика $p < 0.05$; високо статистички значајна разлика $p < 0.01$

У Табели 19 су приказане вредности биохемијских параметара у односу на период праћења у групи дијабетичних испитаника који су лечени неким од режима инсулинске терапије. Уочено је да је примењен режим инсулинске терапије довео до значајног смањења само параметара попут гликемије наште као и НбА1С. Примењен третман није довео до значајних промена осталих биохемијских параметара у датој групи испитаника.

Табела 19. Разлике у вредностима мерених параметара у групи дијабетичних испитаника који су лечени неким од режима инсулинске терапије (група 2) на почетку и на крају периода праћења

Параметар	Период праћења		P вредност
	Пре	После	
<i>Метаболизам</i>			
Гликемија наште (mmol/L)	13.52 ± 2.34	11.36 ± 1.88	< 0.05
Инсулинемија наште (mIU/L)	36.38 ± 2.11	30.23 ± 4.24	< 0.05
HbA1C (%)	9.07 ± 1.47	7.67 ± 1.49	< 0.05
<i>Липидни профил</i>			
Укупни холестерол (mmol/L)	7.35 ± 1.74	6.84 ± 1.17	> 0.05
Триглицериди (mmol/L)	5.71 ± 1.63	4.68 ± 1.26	> 0.05
HDL (mmol/L)	0.84 ± 0.12	1.12 ± 0.21	> 0.05
LDL (mmol/L)	7.31 ± 1.64	6.87 ± 1.44	> 0.05
<i>Ензими јетре</i>			
AST (U/L)	47.61 ± 12.53	42.74 ± 14.86	> 0.05
ALT (U/L)	32.54 ± 16.61	27.45 ± 10.80	> 0.05
Gamma-GT (U/L)	28.81 ± 13.26	32.16 ± 10.91	> 0.05
<i>Бубрежни маркери</i>			
Уреа (mmol/l)	5.83 ± 1.75	7.14 ± 1.91	> 0.05
Креатинин (μmol/l)	131.24 ± 24.35	114.45 ± 30.64	> 0.05
Мокраћна киселина (μmol/l)	307.74 ± 44.23	269.31 ± 53.88	> 0.05
<i>Запаљенски маркери</i>			
С-реак. протеин	6.12 ± 1.89	5.12 ± 2.21	> 0.05
Седиментац. (mm/h)	11.38 ± 3.21	13.84 ± 4.09	> 0.05

Резултати су изражени као средња вредност ± стандардна грешка; статистички значајна разлика $p < 0.05$; високо статистички значајна разлика $p < 0.01$

У Табели 20 су приказане вредности биохемијских параметара у односу на примену структурисаног програма физичке активности у групи дијабетичних испитаника који су лечени хигијенско-дијететским режимом и оралним антидијабетикама. Уочено је да примењени третман физичке активности комбинован уз адекватан хигијенско-дијететски режим и примену оралних антидијабетика довео до значајног смањења вредности биохемијских параметара који се односе на метаболизам, попут гликемије наште и HbA1C на крају периода праћења. Истовремено, истоимени третман је значајно утицао и на параметре липидног профила, значајно смањивши вредности укупног холестерола, триглицерида, HDL и LDL. Није било значајних промена у вредностима запаљенских маркера, бубрежних маркера, као и ензима јетре.

Табела 20. Разлике у вредностима мерених параметара у групи дијабетичних испитаника који су лечени хигијенско-дијететским режимом и оралним антидијабетицима (група 3) пре и после структурисаног програма физичке активности

Параметар	Физичка активност		P вредност
	Пре	После	
<i>Метаболизам</i>			
Гликемија наште (mmol/L)	11.32 ± 1.18	10.04 ± 2.11	< 0.01
Инсулинемија наште (mIU/L)	22.38 ± 5.23	27.65 ± 7.45	> 0.05
HbA1C (%)	7.89 ± 1.93	6.94 ± 1.21	< 0.05
<i>Липидни профил</i>			
Укупни холестерол (mmol/L)	7.54 ± 2.73	6.11 ± 1.97	< 0.01
Триглицериди (mmol/L)	6.12 ± 1.56	4.17 ± 0.91	< 0.01
HDL (mmol/L)	1.37 ± 0.14	1.91 ± 0.40	< 0.05
LDL (mmol/L)	6.94 ± 1.09	5.24 ± 0.93	< 0.05
<i>Ензими јетре</i>			
AST (U/L)	26.82 ± 7.77	30.78 ± 9.31	> 0.05
ALT (U/L)	29.62 ± 10.13	33.01 ± 11.91	> 0.05
Gamma-GT (U/L)	31.14 ± 12.86	36.44 ± 14.62	> 0.05
<i>Бубрежни маркери</i>			
Уреа (mmol/l)	11.12 ± 3.36	14.26 ± 4.25	> 0.05
Креатинин (μmol/l)	98.61 ± 21.12	114.41 ± 24.66	> 0.05
Мокраћна киселина (μmol/l)	313.23 ± 40.35	342.21 ± 48.49	> 0.05
<i>Запаљенски маркери</i>			
С-реак. протеин	7.89 ± 1.17	5.79 ± 2.31	> 0.05
Седиментац. (mm/h)	12.32 ± 3.98	9.72 ± 3.49	> 0.05

Резултати су изражени као средња вредност ± стандардна грешка; статистички значајна разлика $p < 0.05$; високо статистички значајна разлика $p < 0.01$

У Табели 21 су приказане вредности биохемијских параметара у односу на примену структурисаног програма физичке активности у групи дијабетичних испитаника који су лечени неким од режима инсулинске терапије. Примењена физичка активност истовремено комбинована уз адекватан режим инсулинске терапије довела је до значајног смањења вредности свих биохемијских параметара на крају периода праћења. Примењено је високо статистички значајно смањење вредности запаљенских маркера, бубрежних маркера, ензима јетре, као и параметара липидног профила и метаболизма. Истовремено, истоимени третман је значајно утицао и на параметре липидног профила, значајно смањивши вредности укупног холестерола, триглицерида, HDL и LDL. Није било значајних промена у вредностима запаљенских маркера, бубрежних маркера, као и ензима јетре.

Табела 21. Разлике у вредностима мерених параметара у групи дијабетичних испитаника који су лечени неким од режима инсулинске терапије (група 4) пре и после структурисаног програма физичке активности

Параметар	Физичка активност		P вредност
	Пре	После	
<i>Метаболизам</i>			
Гликемија наште (mmol/L)	12.61 ± 2.69	9.47 ± 2.66	< 0.01
Инсулинемија наште (mIU/L)	29.27 ± 6.31	26.14 ± 5.09	> 0.05
HbA1C (%)	8.56 ± 2.02	6.39 ± 1.55	< 0.05
<i>Липидни профил</i>			
Укупни холестерол (mmol/L)	8.64 ± 0.85	7.1 ± 0.78	< 0.01
Триглицериди (mmol/L)	4.03 ± 1.10	2.07 ± 0.27	< 0.01
HDL (mmol/L)	0.89 ± 0.11	1.68 ± 0.20	< 0.01
LDL (mmol/L)	5.98 ± 0.99	4.74 ± 0.63	< 0.01
<i>Ензими јетре</i>			
AST (U/L)	39.30 ± 9.62	22.87 ± 5.62	< 0.01
ALT (U/L)	42.73 ± 11.71	24.05 ± 6.80	< 0.01
Gamma-GT (U/L)	37.70 ± 11.37	20.07 ± 6.71	< 0.01
<i>Бубрежни маркери</i>			
Уреа (mmol/l)	8.52 ± 1.25	6.26 ± 1.17	< 0.01
Креатинин (μmol/l)	101.15 ± 7.06	84.55 ± 10.77	< 0.01
Мокраћна киселина (μmol/l)	348.36 ± 48.54	292.21 ± 50.58	< 0.01
<i>Запаљенски маркери</i>			
С-реак. протеин	5.52 ± 1.77	3.46 ± 1.51	< 0.01
Седиментац. (mm/h)	15.23 ± 4.31	10.43 ± 3.79	< 0.01

Резултати су изражени као средња вредност ± стандардна грешка; статистички значајна разлика $p < 0.05$; високо статистички значајна разлика $p < 0.01$

4.6. Биохемијски параметри испитаника – поређење вредности између група

Разлике у вредностима биохемијских параметара који се односе на метаболизам између испитиваних група у различитим тренуцима мерења приказане су графички (Графици 4 - 6). Резултати су представљени у виду средњих вредности ± стандардна девијација ($X \pm SD$) са статистички значајном разликом за вредност $p < 0,05$.

Значајно више вредности гликемије, инсулинемије, као и HbA1C у тренутку иницијалног мерења уочене су у свим експерименталним групама испитаника у односу на контролну здраву групу. Највише вредности мерених параметара примећене су у групи испитаника леченим режимом инсулинске терапије. Група испитаника лечена хигијенско-дијететским режимом са или без комбинације оралних андијабетика показала је знатно ниже вредности гликемије и инсулинемије у односу на остале експерименталне групе.

Мерење датих параметара на крају испитивања показало је да су вредности датих метаболичких параметара и даље највише у групи испитаника лечених инсулинском терапијом, док су најниже вредности очекивано примећени у контролној групи здравих испитаника.

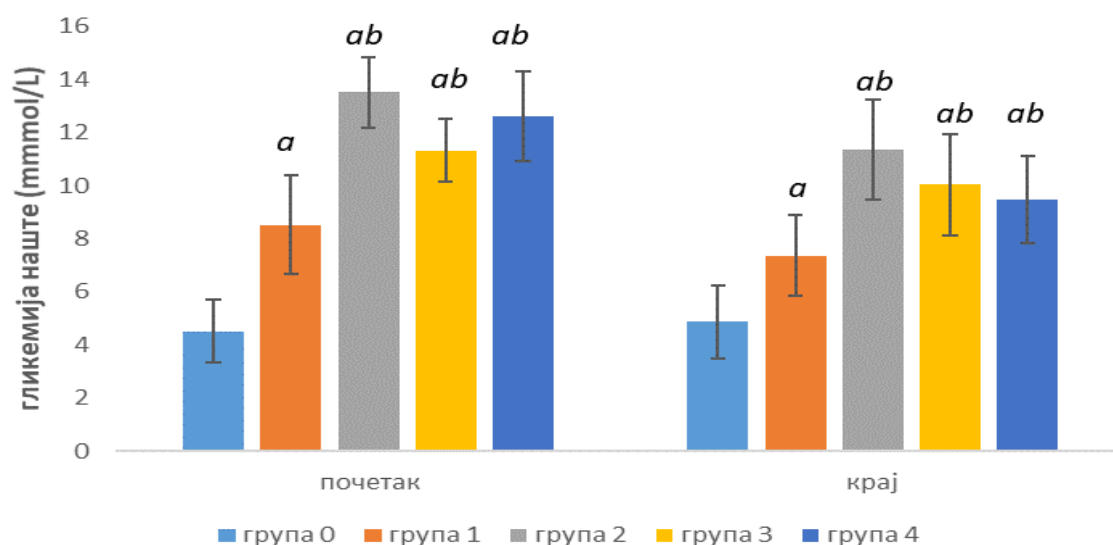


График 4. Вредности гликемије наште у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

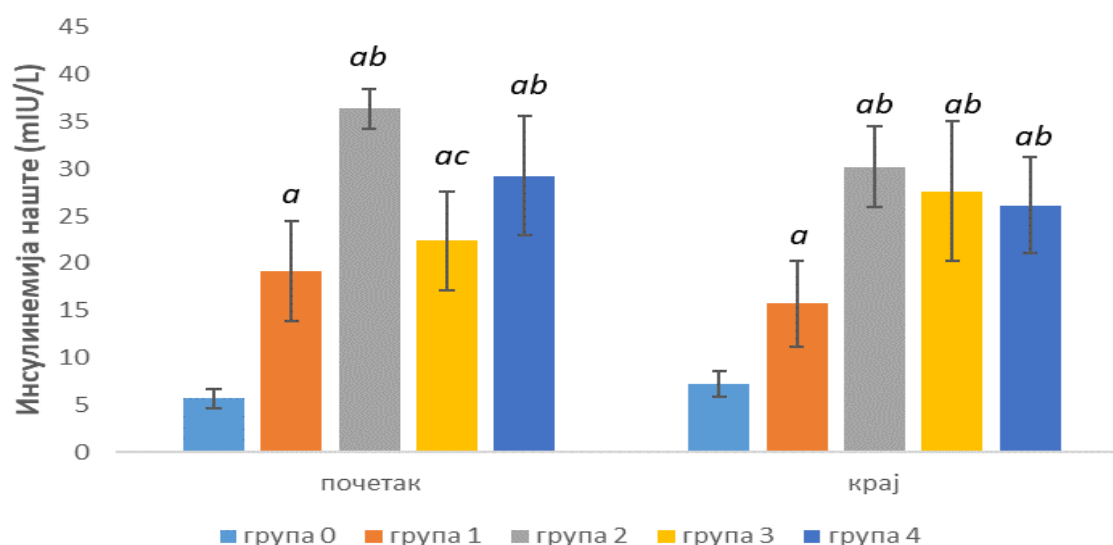


График 5. Вредности инсулинемије наште у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

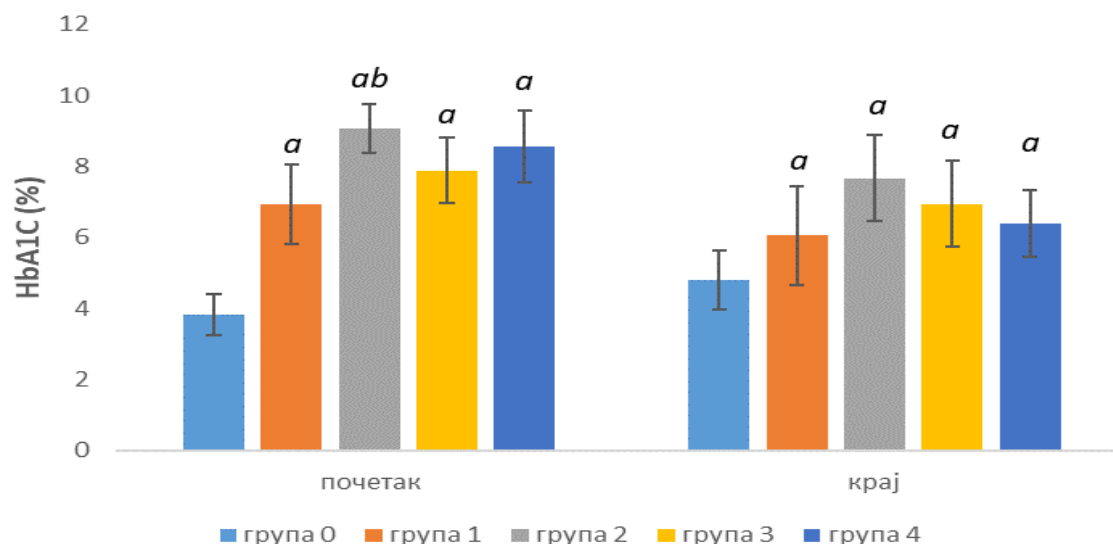


График 6. Вредности HbA1C у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

Разлике у вредностима биохемијских параметара који одражавају липидни профил између испитиваних група у различитим тренуцима мерења приказане су графички (График 7 - 10). Резултати су представљени у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$) са статистички значајном разликом за вредност $p < 0,05$.

Вредности укупног холестерола у иницијалном мерењу су биле знатно више у свим експерименталним групама у односу на контролну групу. Испитаници лечени хигијенско-дијететским режимом у комбинацији са оралним антидијабетицима су имали ниже вредности укупног холестерола у односу на остале експерименталне групе. Највише вредности су примећене у групи испитаника третираних комбинацијом инсулинске терапије и физичке активности. Мерење спороведено на крају испитивања показало је значајно најниже вредности у контролној групи испитаника док су се вредности у групама испитаника третираним физичком активношћу скоро изједначиле са осталим експерименталним групама, које су у иницијалном мерењу имале знатно ниже вредности.

Највеће вредности триглицерида у иницијалном мерењу су биле измерене у групи испитаника третираних оралним антидијабетицима у комбинацији са хигијенско-дијететским режимом и физичком активношћу. Третман физичке активности је значајно утицао на вредности триглицерида, с тим да је на крају испитивања показана највиша вредност триглицерида у групи испитаника који немају додатну физичку активност, значајно виша од групе која је на физичком програму.

Што се тиче вредности HDL најнижа вредност детектована је у групи испитаника на инсулинској терапији уз додатак физичке активности. Вредности HDL у овој групи су биле знатно ниже у односу на контролну и на експерименталне групе. На крају периода испитивања вредности HDL у групама које су подвргнуте физичкој активности су поред контролне групе имале највише вредности.

Биохемијски параметар LDL, мерен на почетку и крају експерименталног периода је показао највише вредности у групи испитаника на инсулинском режиму. Вредности LDL код обе групе испитаника које су на физичком третману су значајно ниже на крају периода испитивања од поменуте групе испитаника са највишим вредностима.

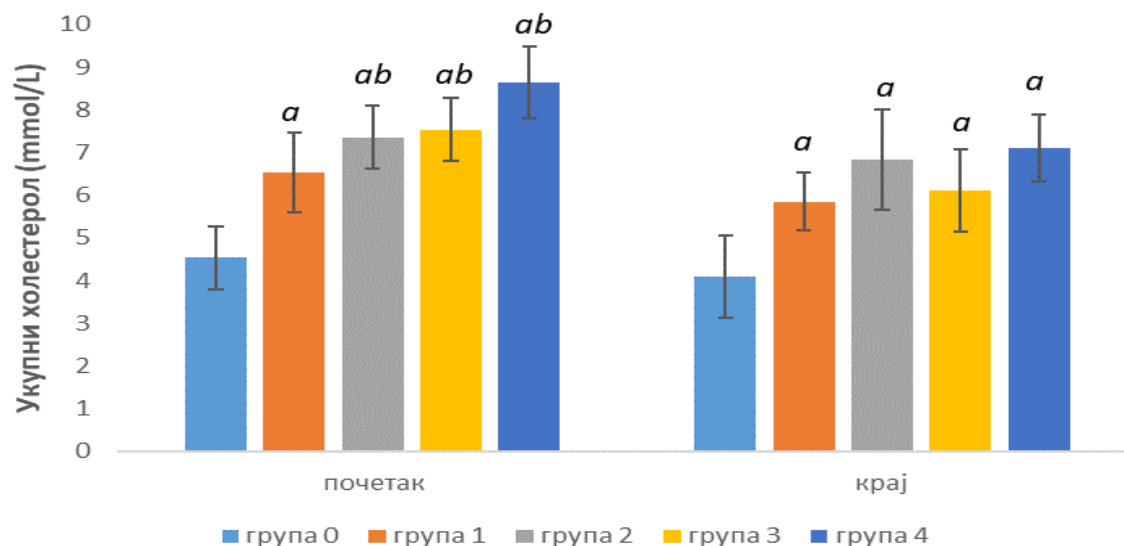


График 7. Вредности укупног холестерола у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

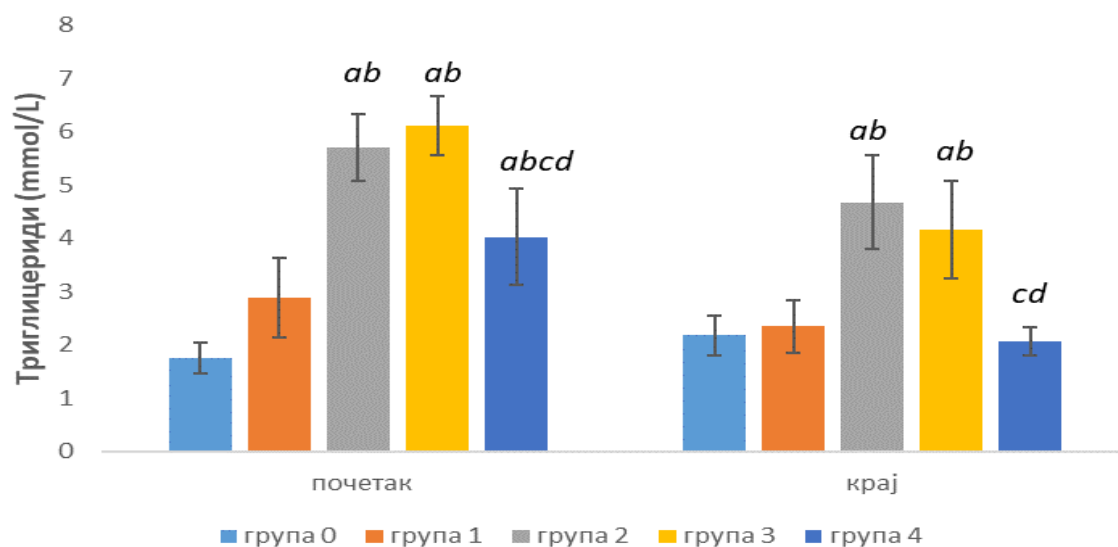


График 8. Вредности триглицерида у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

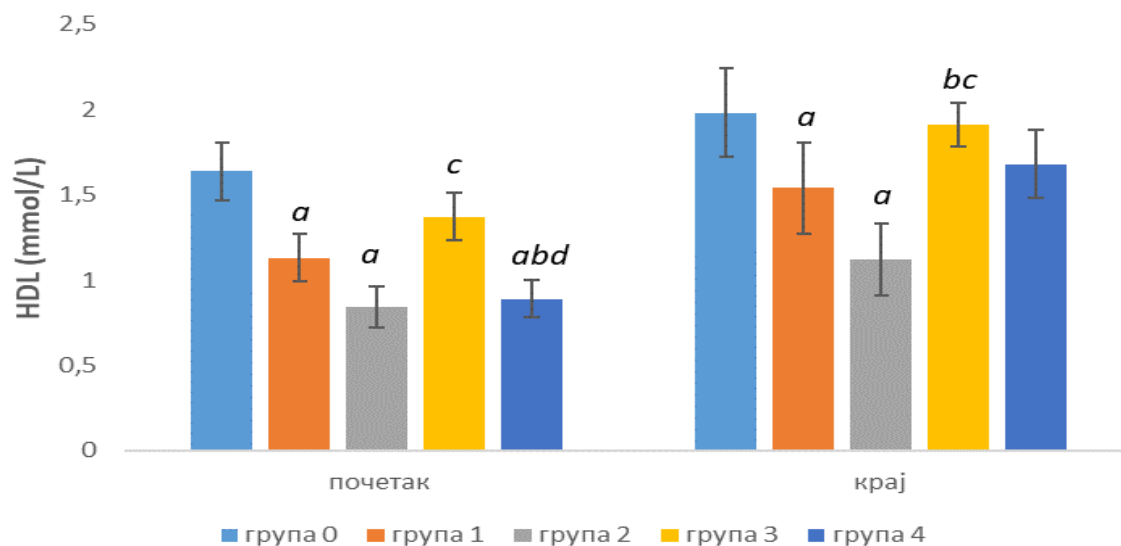


График 9. Вредности HDL у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

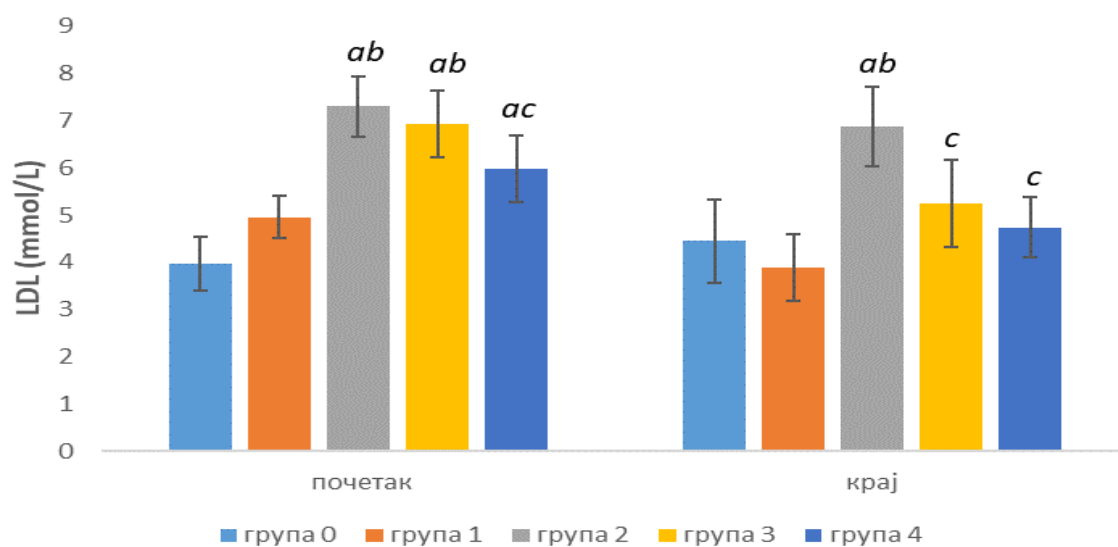


График 10. Вредности LDL у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

Разлике у вредностима ензима јетре између испитиваних група у различитим тренуцима мерења приказане су графички (График 11 - 13). Резултати су представљени у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$) са статистички значајном разликом за вредност $p < 0,05$.

Група испитаника на одговарајућем инсулинском режиму показала је значајно највише вредности AST у односу на све испитиване групе, у оба тренутка мерења.

Вредности ALT су у иницијалном мерењу највише биле у групи испитаника подвргнутим физичкој активности уз адекватан инсулински режим. Вредности у овој групи су значајно више биле у односу на све експерименталне групе. Али, структурирани програм физичке активности је допринео да испитаници ове групе у крајњем мерењу покажу значајно ниже вредности ALT у односу на контролну и на другу групу испитаника подвргнутих физичкој активности.

Слична ситуација је примећена и код параметра GGT. У иницијалном мерењу све експерименталне групе су показале значајно више вредности у односу на групу испитаника на хигијенско-дијететском режиму без физичке активности. Највише вредности датог параметра су уочене у групи испитаника подвргнутим физичкој активности уз адекватан инсулински режим. Исто, структурирани програм физичке активности је допринео да испитаници ове групе у крајњем мерењу покажу значајно ниже вредности Gamma-GT у односу на контролну и експерименталне групе.

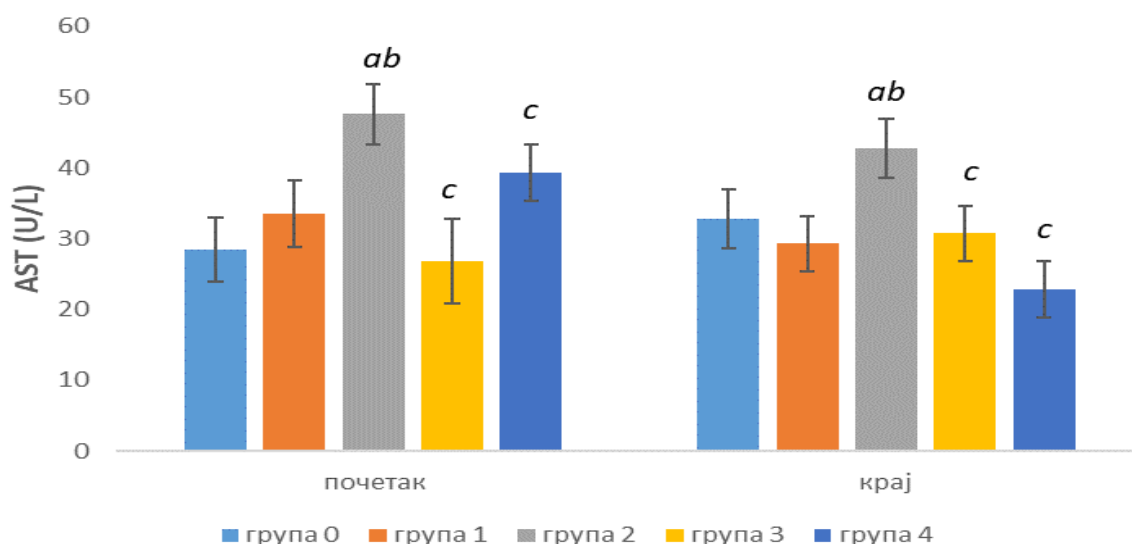


График 11. Вредности AST у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

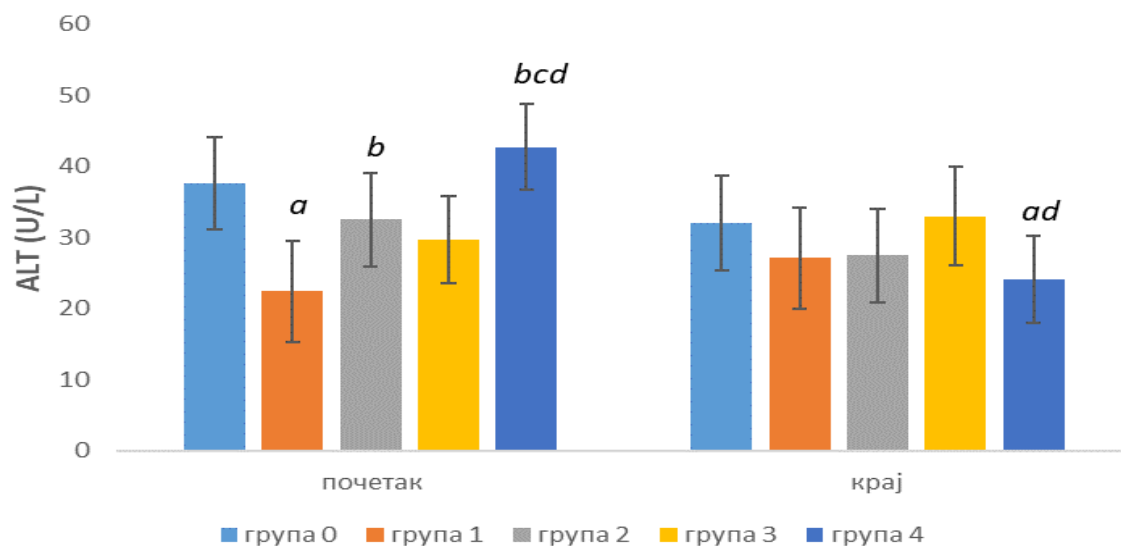


График 12. Вредности ALT у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

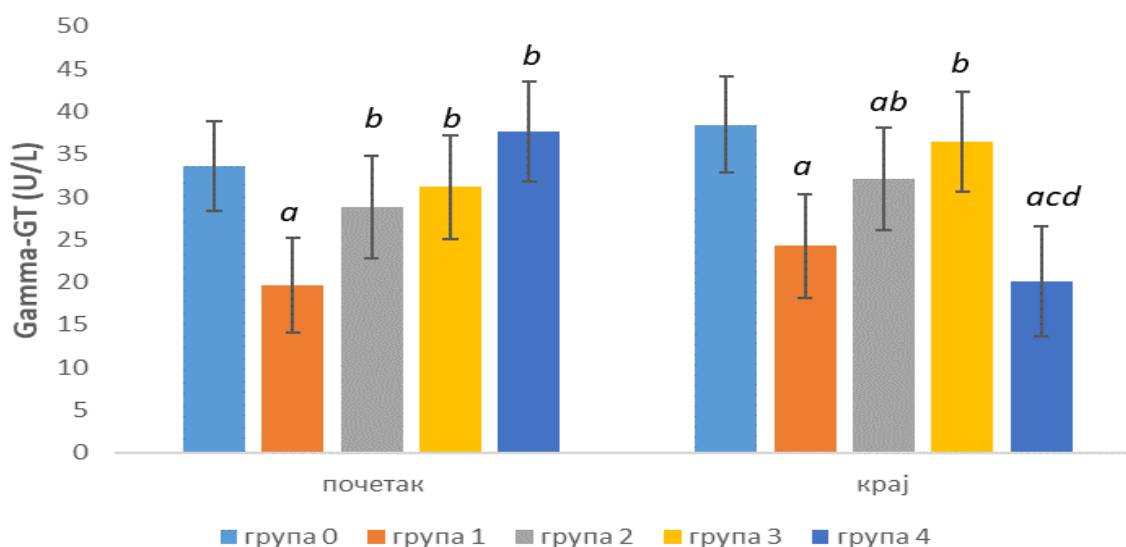


График 13. Вредности Gamma-GT у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

Разлике у вредностима бубрежних маркера између испитиваних група у различитим тренуцима мерења приказане су графички (График 14 - 16). Резултати су представљени у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$) са статистички значајном разликом за вредност $p < 0,05$.

У тренутку иницијалног мерења контролна група испитаника је показала најниже вредности урее, статистички ниже у односу на све експерименталне групе. На крају експерименталног периода примећена је промена у односу на иницијално мерење само у вредности урее у групи изложеној физичкој активности уз инсулинску терапију. Вредности урее у датој групи су готово изједначене са контролном групом а статистички значајно ниже у односу на испитанике на хигијенско-дијететском режиму са или без додатне физичке активности.

Вредности креатинина су и на почетку и на крају експерименталног периода били значајно виши у групи испитаника на инсулинској терапији у односу на све испитиване групе.

Вредности мокраћне киселине на почетку експерименталног периода су биле знатно више у експерименталним групама у односу на контролну групу, с тим да су највише забележене вредности примећене у групи испитаника подвргнутих физичкој активности у комбинацији са инсулуном терапијом. На крају експерименталног периода примећен је значајан пад вредности мокраћне киселине у свим експерименталним групама, тако да више није постојала статистички значајна разлика у односу на контролну групу.

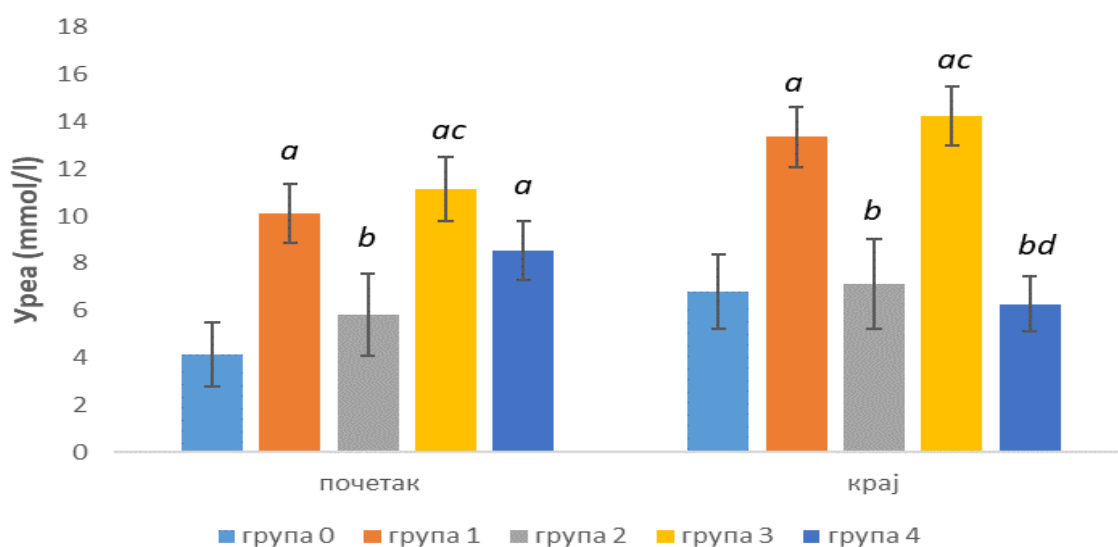


График 14. Вредности урее у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

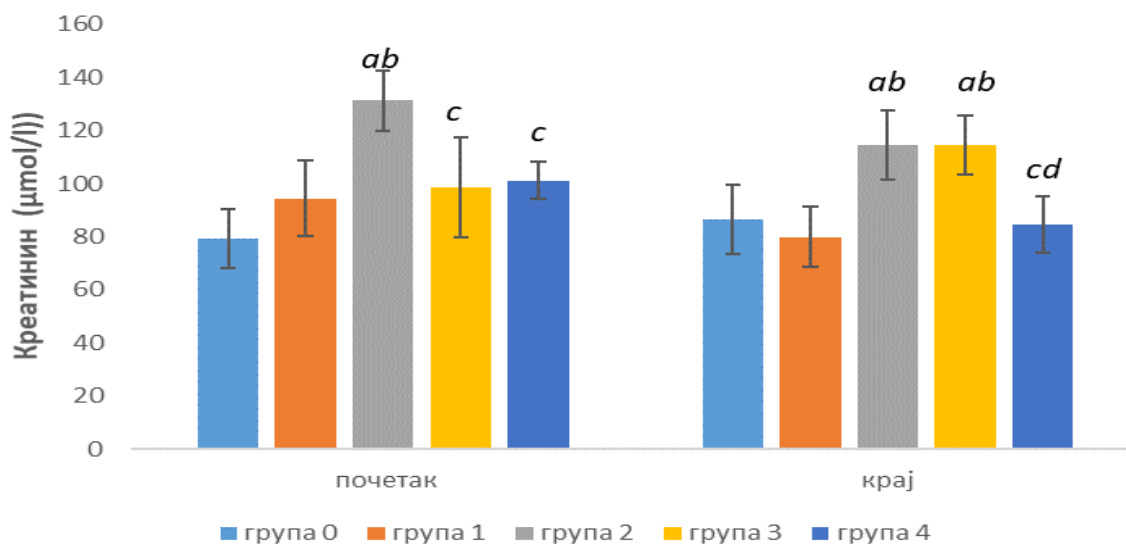


График 15. Вредности креатинина у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

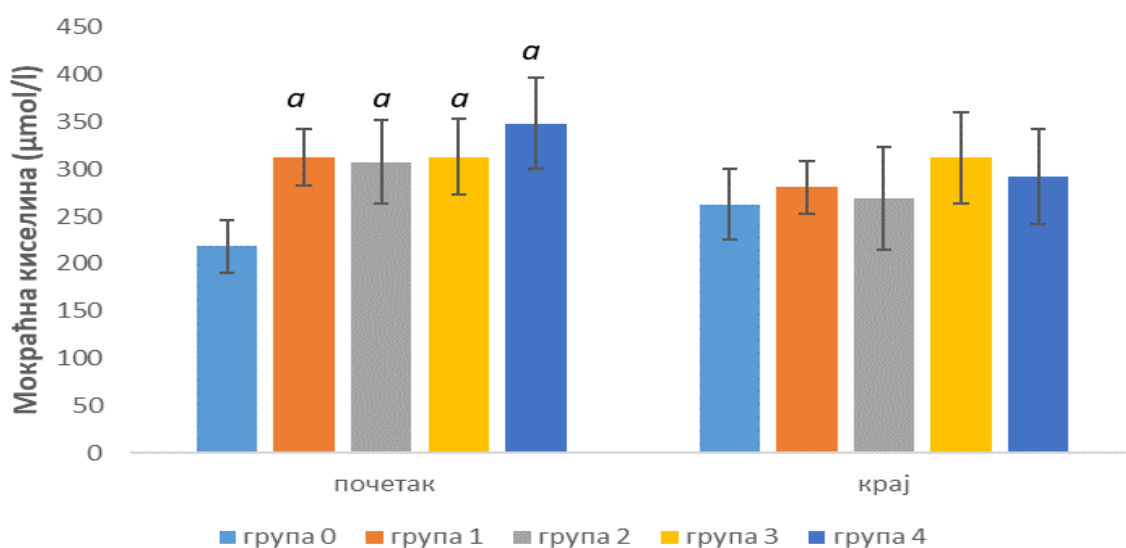


График 16. Вредности мокраћне киселине у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

Разлике у вредностима запаљенских маркера између испитиваних група у различитим тренуцима мерења приказане су графички (Графици 17 и 18). Резултати су представљени у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$) са статистички значајном разликом за вредност $p < 0,05$.

Вредности С реактивног протеина у оба мерења су биле највише у трећој групи. Пацијенти на третману инсулином и физичком активношћу су у иницијалном тренутку имали знатно више вредности у односу на контролну групу и групу пацијената на хигијенско-дијететском режиму. Значајно више вредности протеина у односу на ове исте две групе забележене су и у групама пацијената на инсулинском режиму са и без додатне физичке активности. Са друге стране, на крају експерименталног периода највише вредности протеина су забележене исто у трећој групи. Вредности су значајно више у односу на контролну групу и групу пацијената на хигијенско-дијететском режиму, која је имала знатно више вредности од контролне.

У моменту иницијалног мерења највише вредности седиментације су уочене у групи испитаника на инсулинској терапији уз адекватну физичку активност. Примењена физичка активност је проузроковала снижење вредности седиментације, па у тренутку узорковања на крају експерименталног периода најниже вредности су уочене у групама испитаника који су били подвргнути програму физичке активности. Вредности у датим групама су биле значајно ниже у односу на контролну групу и на експерименталне групе које нису биле на прописаном физичком третману.

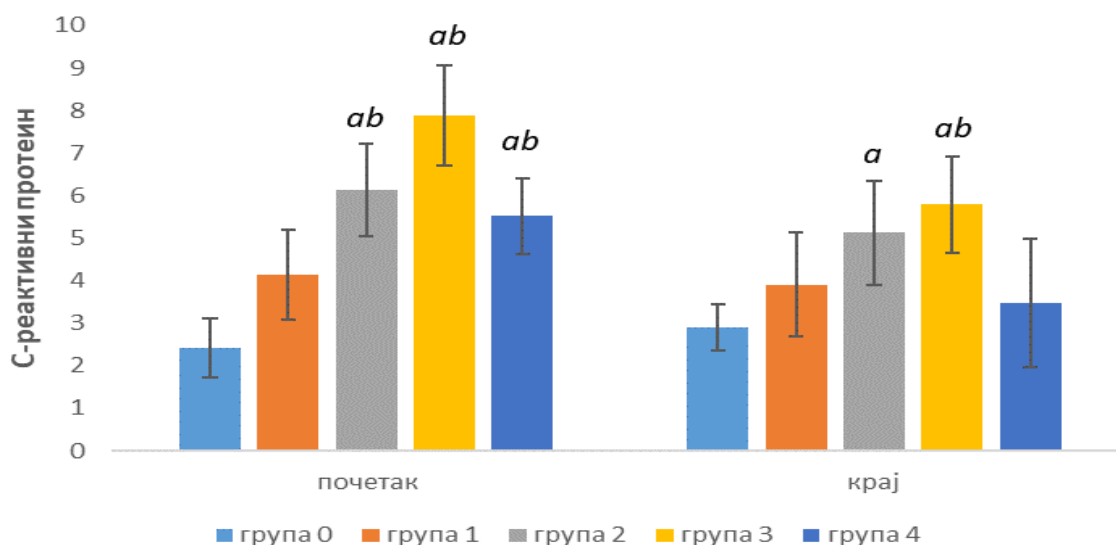


График 17. Вредности С-реактивног протеина у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

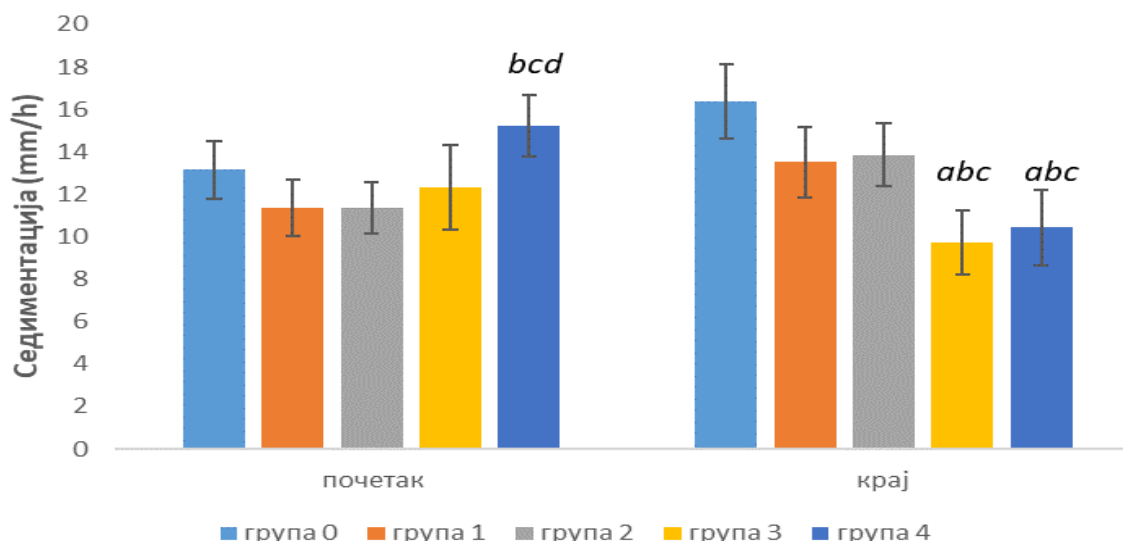


График 18. Вредности седиментације у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

4.7. Параметри оксидационог статуса испитаника – поређење вредности у оквиру група

У Табели 17 је приказана динамика промене свих маркера редокс равнотеже у односу на период праћења контролне групе. Приметно је да код контролне групе испитаника није било статистички значајне разлике маркера оксидационог стреса и система антиоксидационе заштите у односу на период праћења.

Табела 17. Разлике у вредностима маркера оксидационог стреса у контролној групи испитаника (група 0) на почетку и на крају периода праћења

Параметар	Период праћења		P вредност
	Пре	После	
TBARS ($\mu\text{mol/ml}$)	0.78 ± 0.10	1.02 ± 0.17	> 0.05
NO_2^- (nmol/ml)	2.65 ± 0.47	2.21 ± 0.39	> 0.05
O_2^- (nmol/ml)	0.82 ± 0.12	1.23 ± 0.33	> 0.05
H_2O_2 (nmol/ml)	1.98 ± 0.34	2.39 ± 0.44	> 0.05
SOD (U/g Hb $\times 10^3$)	31.76 ± 7.29	35.18 ± 8.38	> 0.05
CAT (U/g Hb $\times 10^3$)	3.64 ± 0.57	4.38 ± 0.66	> 0.05
GSH (U/g Hb $\times 10^3$)	$85317,25 \pm 586.56$	9412.45 ± 856.88	> 0.05

Резултати су изражени као средња вредност \pm стандардна грешка; статистички значајна разлика $p < 0.05$; високо статистички значајна разлика $p < 0.01$

У Табели 18 је приказана динамика промене свих маркера редокс равнотеже у односу на период праћења у групи дијабетичних испитаника који су лечени хигијенско-дијететским режимом и оралним антидијабетицима. Уочљиво је да у групи дијабетичних испитаника који су лечени хигијенско-дијететским режимом и оралним антидијабетицима није било значајне разлике про-оксидационих маркера као и SOD, маркера антиоксидационе заштите у односу на период праћења. Са друге стране, примена комбинације хигијенско-дијететског режима и оралних антидијабетика допринела је значајном повећању маркера антиоксидационе заштите, попут САТ и GSH.

Табела 18. Разлике у вредностима маркера оксидационог стреса у групи дијабетичних испитаника који су лечени хигијенско-дијететским режимом и оралним антидијабетицима (група 1) на почетку и на крају периода праћења

Параметар	Период праћења		P вредност
	Пре	После	
TBARS ($\mu\text{mol/ml}$)	1.67 ± 0.31	2.13 ± 0.57	> 0.05
NO_2^- (nmol/ml)	4.56 ± 0.66	5.71 ± 0.99	> 0.05
O_2^- (nmol/ml)	2.71 ± 0.82	3.63 ± 0.73	> 0.05
H_2O_2 (nmol/ml)	4.89 ± 0.94	5.42 ± 0.84	> 0.05
SOD (U/g Hb $\times 10^3$)	42.65 ± 7.31	49.28 ± 9.12	> 0.05
САТ (U/g Hb $\times 10^3$)	8.74 ± 1.69	10.52 ± 1.46	< 0.05
GSH (U/g Hb $\times 10^3$)	$125428,36 \pm 997.77$	$138523,56 \pm 967.99$	< 0.05

Резултати су изражени као средња вредност \pm стандардна грешка; статистички значајна разлика $p < 0.05$; високо статистички значајна разлика $p < 0.01$

У Табели 19 је приказана динамика промене свих маркера редокс равнотеже у односу на период праћења у групи дијабетичних испитаника који су лечени неким од режима инсулинске терапије. Примећено је да у групи дијабетичних испитаника који су лечени неким од режима инсулинске терапије није било значајне разлике про-оксидационих маркера као и САТ, маркера антиоксидационе заштите у односу на период праћења. Али, истовремено лечење дијабетичних пацијената неким од режима инсулинске терапије допринело је значајном повећању маркера антиоксидационе заштите, попут SOD и GSH.

Табела 19. Разлике у вредностима маркера оксидационог стреса у групи дијабетичних испитаника који су лечени неким од режима инсулинске терапије (група 2) на почетку и на крају периода праћења

Параметар	Период праћења		P вредност
	Пре	После	
TBARS ($\mu\text{mol/ml}$)	2.78 ± 0.81	4.13 ± 0.77	> 0.05
NO_2^- (nmol/ml)	5.65 ± 0.86	4.31 ± 0.69	> 0.05
O_2^- (nmol/ml)	4.82 ± 0.32	5.74 ± 0.83	> 0.05
H_2O_2 (nmol/ml)	5.76 ± 0.91	6.83 ± 0.80	> 0.05
SOD (U/g Hb $\times 10^3$)	53.76 ± 8.42	44.88 ± 9.31	< 0.05
САТ (U/g Hb $\times 10^3$)	11.83 ± 3.29	14.12 ± 3.55	> 0.05
GSH (U/g Hb $\times 10^3$)	$136539,47 \pm 1119.86$	$149634,67 \pm 1089.33$	< 0.05

Резултати су изражени као средња вредност \pm стандардна грешка; статистички значајна разлика $p < 0.05$; високо статистички значајна разлика $p < 0.01$

У Табели 20 је приказана динамика промене свих маркера редокс равнотеже у односу на примену структурисаног програма физичке активности у групи дијабетичних испитаника који су лечени хигијенско-дијететским режимом и оралним антидијабетицима. Уочено је да примењени третман физичке активности комбинован уз адекватан хигијенско-дијететски режим и примену оралних антидијабетика довео до значајног пада концентрације про-оксидационих маркера, TBARS и O_2^- . Примећен је и значајан пораст активности свих маркера антиоксидативне заштите, SOD, CAT и GSH. Вредности про-оксидационих маркера NO_2^- и H_2O_2 нису се значајно променили након примене физичке активности у наведеној групи дијабетичних пацијената.

Табела 20. Разлике у вредностима маркера оксидационог стреса у групи дијабетичних испитаника који су лечени хигијенско-дијететским режимом и оралним антидијабетицима (група 3) пре и после структурисаног програма физичке активности

Параметар	Физичка активност		P вредност
	Пре	После	
TBARS ($\mu\text{mol/ml}$)	3.17 ± 0.42	4.08 ± 0.38	< 0.05
NO_2^- (nmol/ml)	3.67 ± 0.55	4.84 ± 0.89	> 0.05
O_2^- (nmol/ml)	4.32 ± 0.41	5.83 ± 0.43	< 0.05
H_2O_2 (nmol/ml)	5.19 ± 0.83	6.53 ± 0.76	> 0.05
SOD (U/g Hb x 10^3)	30.81 ± 6.27	44.56 ± 8.04	< 0.05
CAT (U/g Hb x 10^3)	12.83 ± 2.45	18.63 ± 3.08	< 0.05
GSH (U/g Hb x 10^3)	$116539,47 \pm 886.35$	128743.68 ± 778.79	< 0.05

Резултати су изражени као средња вредност \pm стандардна грешка; статистички значајна разлика $p < 0.05$; високо статистички значајна разлика $p < 0.01$

У Табели 21 је приказана динамика промене свих маркера редокс равнотеже у односу на примену структурисаног програма физичке активности у групи дијабетичних испитаника који су лечени неким од режима инсулинске терапије. Уочено је да примењени третман физичке активности комбинован уз неки од режима инсулинске терапије довео до значајног пада концентрације про-оксидационих маркера, NO_2^- , H_2O_2 и O_2^- . Примећен је и значајан пораст активности маркера антиоксидативне заштите, попут CAT и GSH.

Табела 21. Разлике у вредностима маркера оксидационог стреса у групи дијабетичних испитаника који су лечени неким од режима инсулинске терапије (група 4) пре и после структурисаног програма физичке активности

Параметар	Физичка активност		P вредност
	Пре	После	
TBARS ($\mu\text{mol/ml}$)	4.26 ± 0.51	5.11 ± 0.68	> 0.05
NO_2^- (nmol/ml)	5.17 ± 0.72	7.97 ± 0.49	< 0.05
O_2^- (nmol/ml)	6.12 ± 0.81	8.23 ± 0.93	< 0.05
H_2O_2 (nmol/ml)	4.38 ± 0.63	7.13 ± 0.80	< 0.05
SOD (U/g Hb x 10^3)	50.61 ± 9.33	54.68 ± 9.64	> 0.05
CAT (U/g Hb x 10^3)	10.14 ± 2.12	15.52 ± 3.78	< 0.05
GSH (U/g Hb x 10^3)	$107640,58 \pm 797.46$	137854.79 ± 889.90	< 0.05

Резултати су изражени као средња вредност \pm стандардна грешка; статистички значајна разлика $p < 0.05$; високо статистички значајна разлика $p < 0.01$

4.8. Параметри оксидационог статуса испитаника – поређење вредности између група

Разлике у вредностима про-оксидационих маркера између испитиваних група у различитим тренуцима мерења приказане су графички (Графици 19 - 22). Резултати су представљени у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$) са статистички значајном разликом за вредност $p < 0,05$.

Вредности TBARS су у оба тренутка мерења биле значајно највише у групи испитаника на инсулинској терапији у комбинацији са физичком активношћу у поређењу са контролном и групом пацијената на хигијенско-дијететском режиму. Најниже вредности су забележене у контролној групи, статистички ниже у односу да све експерименталне групе.

Ниво NO_2^- и O_2^- били су значајно повишени у свим експерименталним групама у односу на контролну групу, у оба тренутка мерења. Додатно, група испитаника на инсулинској терапији у комбинацији са физичком активношћу је показала значајно више вредности датих параметара у другом тренутку мерења у односу на све експерименталне групе.

Нивои H_2O_2 су били статистички нижи у контролној групи, у односу на све експерименталне групе, у оба тренутка мерења.

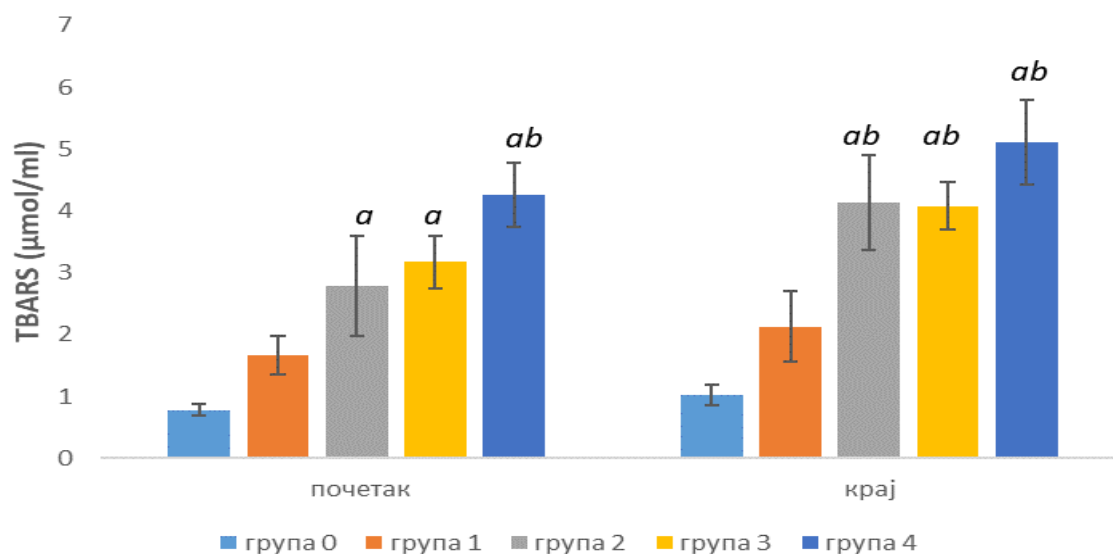


График 19. Нивои TBARS у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

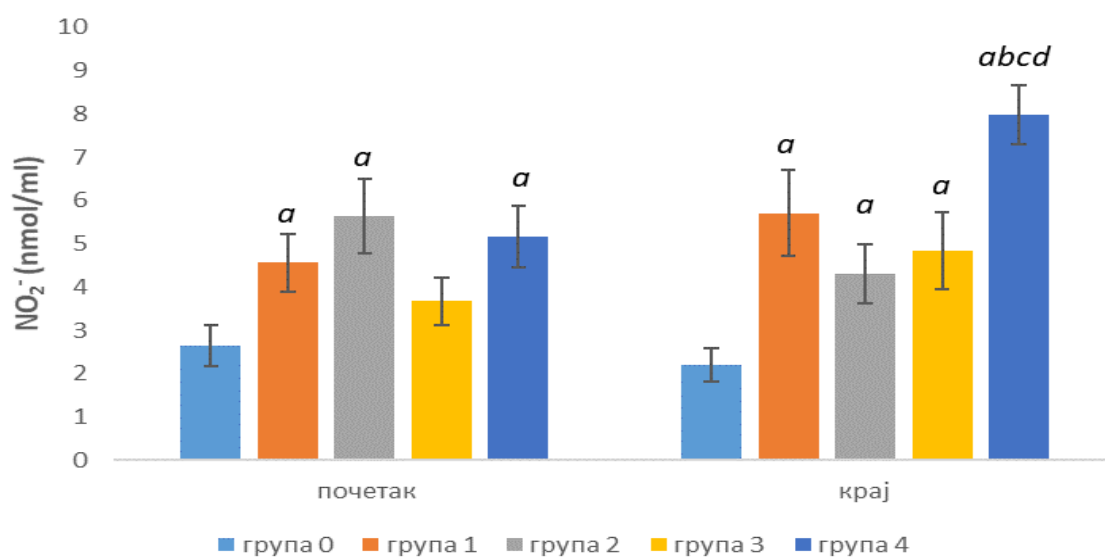


График 20. Нивои NO₂⁻ у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности ± стандардна девијација (X ± SD); ^a p<0,05 у односу на групу 0; ^b p<0,05 у односу на групу 1; ^c p<0,05 у односу на групу 2; ^d p<0,05 у односу на групу 3.

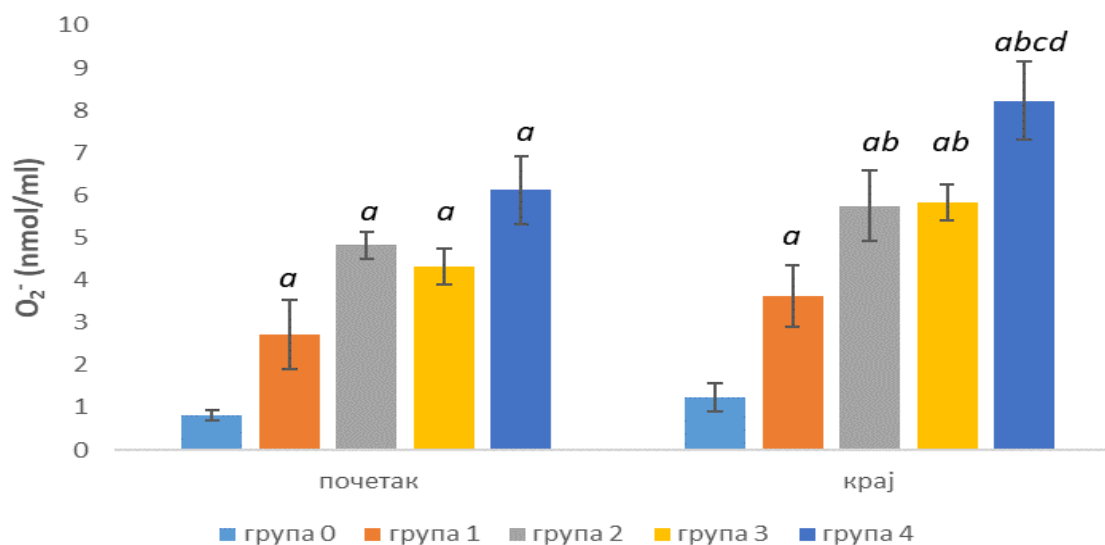


График 21. Нивои O₂⁻ у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности ± стандардна девијација (X ± SD); ^a p<0,05 у односу на групу 0; ^b p<0,05 у односу на групу 1; ^c p<0,05 у односу на групу 2; ^d p<0,05 у односу на групу 3.

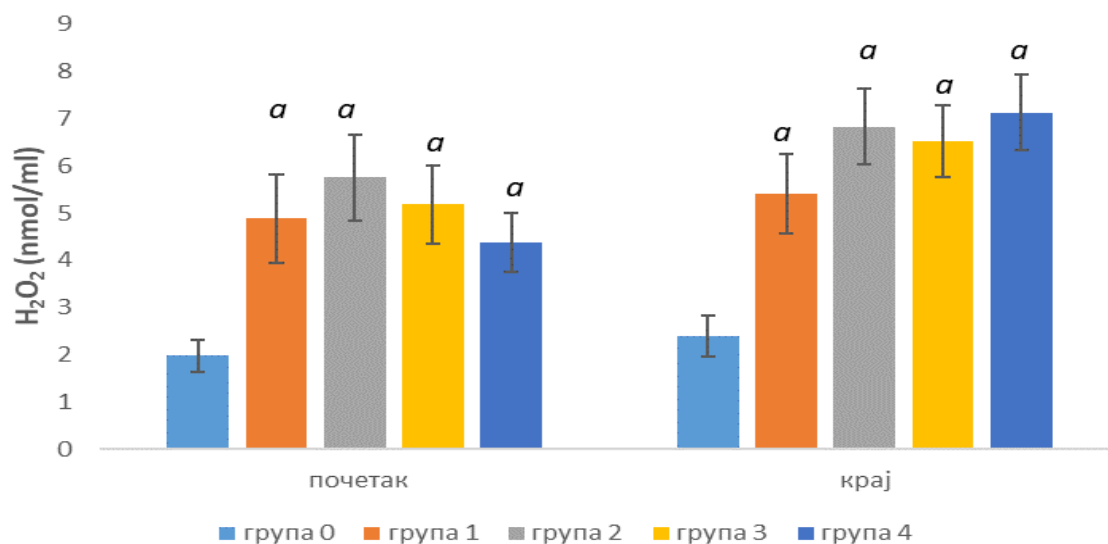


График 22. Нивои H_2O_2 у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

Разлике у вредностима маркера антиоксидационе заштите између испитиваних група у различитим тренуцима мерења приказане су графички (Графици 23 - 25). Резултати су представљени у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$) са статистички значајном разликом за вредност $p < 0,05$.

Активност SOD на почетку експерименталног периода значајно је повишена у свим експерименталним групама у односу на контролну групу. Поред тога, група испитаника на инсулинској терапији је показала знатно већу активност и у односу на групу пацијената на хигијенско-дијететском режиму у комбинацији са физичком активношћу. На крају експерименталног периода уочена је знатно већа SOD активност у експерименталним групама у поређењу са контролном групом.

Активност каталазе била је значајно виша у свим експерименталним групама у односу на контролну групу у иницијалном мерењу. Активност каталазе је на крају испитиваног периода била значајно виша у свим групама у односу на контролну групу. Додатно, групе испитаника које имају додатну физичку активност су показале знатно већу активност у односу на групе без физичке активности.

Нивои GSH били су значајно повишени у свим експерименталним групама у односу на контролну групу у оба тренутка мерења.

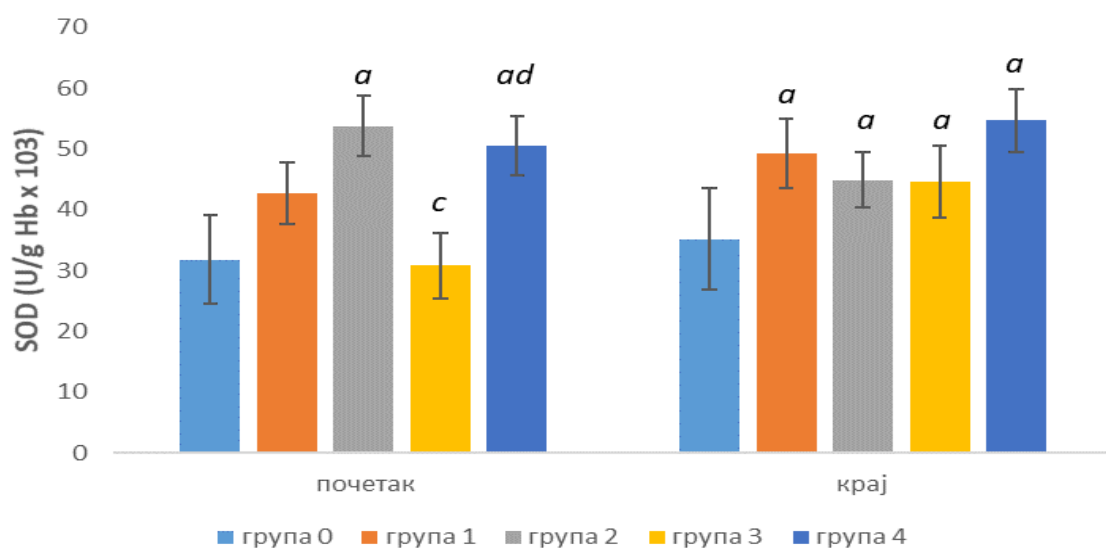


График 23. Вредности SOD у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

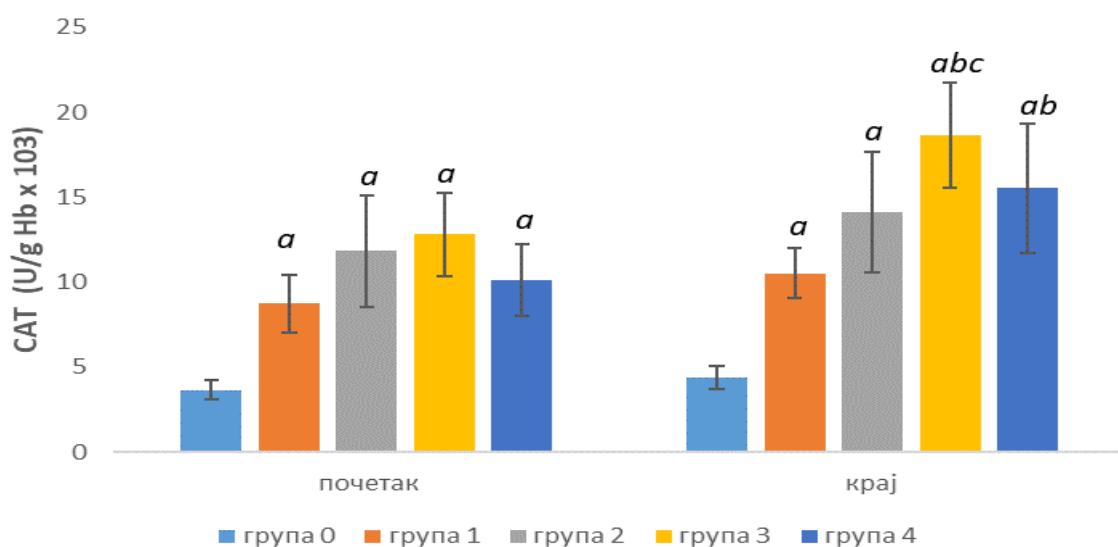


График 24. Вредности CAT у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

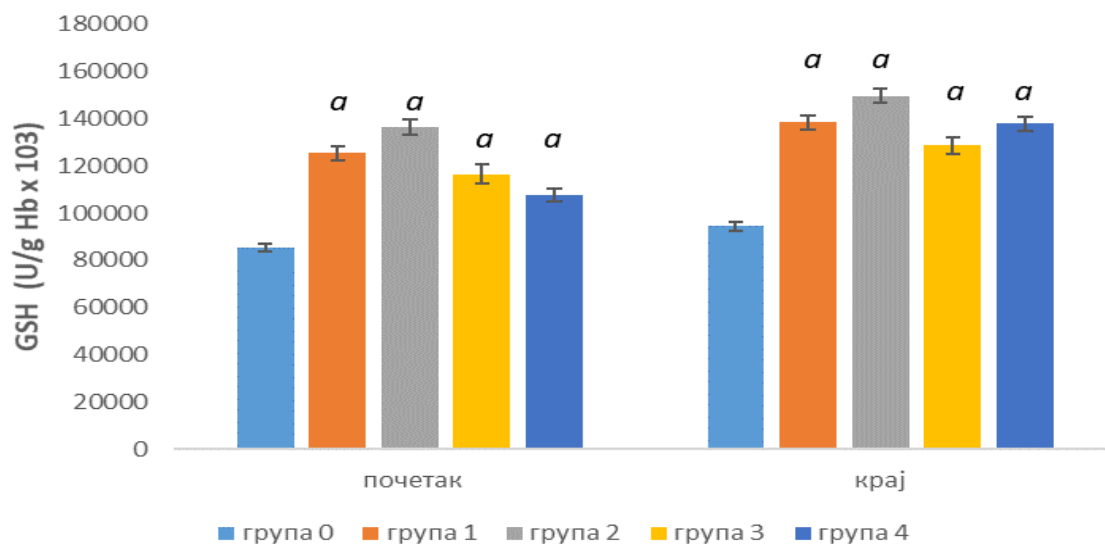


График 25. Вредности GSH у испитиваним групама на почетку и на крају експерименталног периода. Резултати су приказани у виду средњих вредности \pm стандардна девијација ($X \pm SD$); ^a $p < 0,05$ у односу на групу 0; ^b $p < 0,05$ у односу на групу 1; ^c $p < 0,05$ у односу на групу 2; ^d $p < 0,05$ у односу на групу 3.

V
ДИСКУСИЈА

5. ДИСКУСИЈА

„Доктори у будућности неће преписивати (само) лекове, већ ће едуковати пацијенте како да правилно конзумирају храну и примењују физичку активност“.

*Томас Алва Едисон (енгл. Thomas Alva Edison; 1847 — 1931)
амерички физичар и проналазач*

Благотворни утицаји физичке активности на општи здравствени статус особа које болују од било ког облика шећерне болести и сличних болести је, као што је раније више пута изложено, доказана и добро документована у бројним базичним истраживањима и великим клиничким студијама (158).

И поред свеог напретка у разумевању ове повезаности и драматичног повећања броја публикација које проучавају ову тематику и даље имало релевантних информација које се односе на процену ефеката индивидуално креиране и прецизно структурисане физичке активности аеробног типа на, пре свега метаболичке, али и друге карактеристике особа са дијабетес мелитусом типа 2.

Уз све наведено, подједнако ако не и важније, је напоменути да се у пракси кроз свакодневни рад дијабетичних саветовалишта и сличних центара и амбуланти, наилази на практичне потешкоће које се огледају у следећем: 1. мада постоје национални водичи за примену физичке активности код ових пацијената, карактер самог тренажног процеса у смислу прецизног дозирања, интензитета, волумена, фреквенце, типа и дужине трајања, је непознат или недовољно прецизно дефинисан; 2. све до сада познате препоруке се углавном односе на целокупну групацију особа које болују од различитих типова шећерне болести, иако је више него познато да сваки тип овог патофизиолошког ентитета има своје клиничке специфичности те и да особе које болују од исте врсте шећерне болести индивидуално реагују на хигијенско-дијететски и фармаколошки третман; 3. непостојање научно поткованих образаца за спровођење физичке активности који ће бити креирани за сваког појединачног пацијента као и метода за праћење, евалуацију и мотивацију ових особа приликом извођења тренинга.

Управо су горе изнета запажања и уочене непозатости биле главни стожери на којима се заснивала идеја за оправданост извођења спроведене студије све са жељом да се добију сазнања које ће превазићи највећи део поменутих проблема у пракси и на тај начин обезбеди неопходано унапређење терапије ових особа. У том смислу, према нашим сазнањима и увидом у домаћу литературу, ово је једна од ретких ако не и једина студија на домаћим просторима која се бави поменутом проблематиком. Уз апсолутну свесност свих лимитација које овако истраживање прате, сматрамо да би добијени подаци могли бити одлична основа за даља и комплекснија истраживања на овом пољу.

Узевши све поменуто у обзир, доминатни циљ овог истраживања је био да испита и утврди ефикасност примене структурисане физичке активности на антропометријске, кардиоваскуларне, метаболичке и биохемијске параметре код пацијената са дијабетес мелитусом типа 2.

Путем проучавања утицаја спроведеног типа физичког напора на наведене варијабле, мишљења смо били да ћемо бити у могућности да стекнемо што бољи увид у целокупно здравствено стање ових пацијената и на тај начин добијемо што комплетније и релевантније податке.

Дијабетес типа 2 је током последњих деценија постао главно оптерећење за јавно здравље и здравствену економију у 21. Веку (158). Недавни статистички подаци Центра за контролу и превенцију болести Сједињених Америчких Држава сугеришу да дијабетес погађа преко 29,1 милион људи у овој земљи, док Међународна федерација за дијабетес процењује да ова болест захвата преко 366 милиона људи широм света (158, 159). Како ове драматичне бројке настављају да расту, трошкови неге пацијената са дијабетесом представљају огроман и све већи притисак за привреде најразвијених земаља света (158, 159).

Од свих доступних опција лечења, укључујући више нових лекова и баријатријску хирургију (за пацијенте који испуњавају критеријуме), физичка активност као део приступа промене животног стила, остаје терапијска стратегија која има изгледе да оствари највећи степен успеха уз минимални ризик за настанак компликација односно нежељених ефеката (160).

Здравствене предности редовног и стручно вођеног вежбања су забележене још у античко време. Још је Хипократ препознао вредност и значај одржавања физичке активности код гојазних особа (161). Данас, у савременој медицини се вежбање препоручује као једна од првих стратегија лечења код пацијената са тек дијагностикованим дијабетесом типа 2 и, у комбинацији са дијететским режимом и променом других животних навика, централна је компонента свих програма превенције дијабетеса типа 2 и гојазности (162).

До сада је више великих рандомизованих контролисаних испитивања омогућило добијање великих база података о ефикасности и корисности употребе програмиране физичке активности код ових особа (163). Управо су информације из свих ових студија послужиле да се недавно креирају смернице за привезбање у превенцији и лечењу дијабетеса типа 2, које су објавиле Америчко удружење за дијабетес, Амерички колеџ спортске медицине и друге националне организације ове државе (158, 163).

Познато је да особе које одржавају физички активан начин живота имају нижи ризик од развоја поремећене толеранције на глукозу, инсулинске резистенције и дијабетеса типа 2 у односу на седатерне особе (164-166). Такође је утврђено да је низак ниво кардиоваскуларног фитнеса снажан и независан предиктор смртности од свих узрока код пацијената са дијабетесом типа 2 (165, 166). Зато пацијенти са дијабетесом имају 2 до 4 пута већу вероватноћу од развоја кардиоваскуларних болести у односу на здраве појединце. Разлог овоме лежи у метаболичким поремећајима и пратећим коморбидитетима дијабетеса типа 2, укључујући гојазност, инсулинску резистенцију, дислипидемију, хипергликемију и хипертензију (166, 167).

Осим тога, повишени нивои гликолизираног хемоглобина (HbA1c) могу бити предиктивни фактор за појаву васкуларних компликацијае код пацијената са дијабетесом. У том смислу, истраживања су указала да редовно спровођење пажљиво планиране и индивидуално дозиране физичке активности смањује нивое HbA1c, како самостално тако и у комбинацији са дијететским интервенцијама односно променама режима исхране. У једној мета-анализи 9 рандомизованих студија су обухватале 266 одраслих особа са дијабетесом типа 2. Особе су биле подвргнуте специјално дизајнираном програму вежбања који је трајао 20 недеља при интензитету од 50% до 75% свог максималног аеробног капацитета (VO₂max). Забележено је значајно побољшање вредности HbA1c и кардиореспираторне способности код свих већине испитаник (168). Интересантно је приметити да су, израженија смањења вредности гликолизираног хемоглобина била примећена приликом примене интензивнијег типа вежбања, што индикује да се значајнија побољшања у контроли глукозе могу очекивати са повећањем интензитета вежбања (168).

Осим веће потрошње енергије, која помаже у промени метаболичких процеса и редукцији гојазности код особа са дијабетесом типа 2, вежбање такође подстиче деловање инсулина кроз краткорочне ефекте, али и преко инсулин независног транспорта глукозе у ћелије. На пример, различите студије су показале да само 7 дана интензивног аеробног тренинга код одраслих са дијабетесом типа 2 резултира побољшаном контролом гликемије, без икаквог утицаја на телесну тежину (169, 170). Конкретно, примећено је смањење инсулина у плазми наташте, значајно повећано инсулином стимулисано одлагање глукозе и смањена производња глукозе у јетри (169, 170).

Ипак, важно је напоменути да иако су метаболичке предности вежбања евидентне и неизоставне, ефекти су већином краткотрајног карактера и почињу да се губе у року од 48 до 96 сати (171, 172). Стога је неопходан континуирани програм вежбања (од најмање више месеци) да би се одржао повољан метаболички миље који се добија овим приступом (171, 172).

Као што смо поменули, већ дуги низ година, физичка активност је уз фармаколошко дијететски терапијски алгоритам златни стандард у превенцији и лечењу дијабетеса (173). Штавише, с обзиром на потенцијалне нежељене ефекте који се приписују неким лековима (174, 175), клинички значај правилно дозираних и појединачно усмерених физичке активности се непрекидно увећава и континуирано привлачи пажњу научне и стручне јавности. Међутим, термини „физичка активност“ и „вежбање“ означавају два различита концепта (176). "Физичка активност" се односи на било који телесни покрет који производе скелетни мишићи који доводи до трошења енергије (изражено у килокалоријама) и укључује широк спектар професионалних, слободних и дневних активности. „Вежбање“ се односи на планирану или структурирану физичку активност. Укључује понављајуће покрете тела који се изводе ради побољшања или одржавања једне или више компоненти физичке кондиције: аеробни капацитет (или капацитет издржљивости), мишићна снага, мишићна издржљивост, флексибилност и телесни састав. Ипак, упркос овим разликама у већини студија се физичка активност и вежбање поистовећују и стављају на исто место алгоритма промене животних навика односно терапије покретом.

У том смислу, модерна литература покушава да идентификује безбедне и ефикасне програме вежбања за ову популацију становништва односно да обезбеди препоруке за бављење физичком активношћу која ће да буде индивидуално најсврхисходнија. Иако је количина информација која постаје доступна током година све већа, занимљиво је да се неконзистентност у закључцима као и бројне непознатости и даље јављају.

Резимирајући резултате из доступних база података, чини се да је најважнији фактор у поменутом приступу осмишљавање индивидуалног програма тренажних активности који ће обезбедити максималан учинак уз најмањи ризик од нежељених ефеката.

Међу различитим типовима физичке активности који се помињу у истраживањима издвојила су се два као најфреквентија и са најефикаснијим учинцима: 1. аеробни и 2. анаеробни тип физичке активности.

Студије које се односе на испитивање утицаја аеробног вежбања на клиничку слику оболелих од дијабетеса типа 2 су последњих деценија доживеле праву експанзију. Ипак, као што је дискутовано, сазнања до којих се дошло су у знатној мери неусаглашена, што намеће потребу за новим истраживањима.

У једној од скоријих мета анализа потврђено је да физичка активност може бити повезана са редукцијом вредности гликолилизованог хемоглобина. Наиме, у овој публикацији је доказано да физичка активност у трајању од најмање 8 недеља под надзором стручњака може да изразито унапреди максималну релативну потрошњу кисеоника особа са дијабетесом типа 2 (177). У другој студији новијег датума је проучаван утицај аеробног тренинга на биохемијске параметре особа са дијабетесом типа 2 и забележено је значајно смањење вредности гликолизирног хемоглобина уз пад нивоа LDL-холестерола, док није било помака у динамици триглицерида и HDL-холестерола (173).

Међутим анализом ових и осталих студија може се уочити да најзанимљивије питање на које треба обратити пажњу, није ефекат аеробног вежбања *per se*, већ сам интензитет активности тј. поређење ефеката интензивне наспрам умерене активности као што је обично ходање. Идеална студија за расветљење предности или недостатака једног од два поменути типа тренинга би подразумевала укључење великог броја - неколико хиљада испитаника са дијабетесом који би били подвргнути умереној или интензивној активности. Осим тога, најкорисније би било да се ефекти ових врста физичке активности прате током неколико година.

Ипак, јасно је да спровођење овакве студије, уз сложен и робустан методолошки приступ, мора да захтева комплексну организацију која је могућа само за највеће здравствене системе односно најбогатије земље. Због чињенице да и у окваким земљама слична истраживања још увек нису почела да се одвијају приморани смо да прибегнемо екстраполацији резултата из метарегионе анализе кроз кохортне студије код људи са дијабетесом. Тако су Mourier и сарадници спровели истраживање на 21 испитанику (10 контролних и 11 особа на тренажном режиму) (178) и подрвргли их сесијама вежбања на бициклергометру током 8 недеља комбинујући тренинг на 75% VO_{2max} (континуирано 45 мин) и интервални тренинг - (5 циклуса од 2 минута) на 85% VO_{2max} наизменично са 3 минута тренинга на 50% VO_{2max} . Сазнања која су добили су показала сигнификатно унапређене вредности следећих параметара у односу на контролну групу: VO_{2max} , гликолизованог хемоглобина, поткожног масног ткива и висцералне абдоминалне масти, као и укупне мишићне масе (178).

Ефекат интензитета вежбања је су такође недавно процењивани на периферну инсулинску осетљивост у три рандомизоване контролисани студије (179–182). Овом приликом су упоређивали су ефекте различитих интензитета аеробних тренинга са истим укупним утрошком енергије. Анализом сазнања ових студија може се закључити да интензивнији тип физичке активности може бити повезан са бољом контролом гликемије, већом осетљивошћу на инсулин и значајнијим повећањем кардиореспираторног капацитета односно VO_{2max} .

Са друге стране, још више дилема се јавља у случају примене физичке активности под оптерећењем (тренинг снаге) код ових особа. Проучавање ефикасности вежбања под оптерећењем није било изражено у толикој мери као у случају аеробног типа тренинга. Корисност употребе тренинга под оптерећењем је зато тек последњих година препознато и узето у разматрање као потенцијално корисно код ових особа.

Прве студије које нуде прелиминарне доказе о предностима тренинг под оптерећењем код пацијената са дијабетесом типа 2 објављене су пре 10 година. Nonkola и коаутори су (183) су приметили да 5 месеци прогресивног кружног тренинга под оптерећењем није довело до битнијег смањења вредности гликолизирног хемоглобина. Међутим, овај тип тренинга у истој студији је био повезан са изразитим снижењем вредности LDL-холестерола и нивоа триглицерида у поређењу са контролном групом (183).

Друга група истраживача је показала да тромесечни кружни тренажни циклус под оптерећењем који је био ниског интензитета може узроковати снижење концентрације гликолизирног хемоглобина као и повећања мишићне масе тела особа са дијабетесом типа 2. (184).

Dunstan и сарадници су у свом исцртавању дошли до закључка да вежбе под оптерећењем умереног интензитета могу бити повезане са бољим резултатима теста оралног оптерећења глукозом и снижењем вредности гликемије (185). У другим истраживањима је испитиван ефекат оваквог типа тренинга током дужег времена трајања. Dunstan је са својом групом радио друго истраживање (186) у коме је 36 старијих мушкараца и жена са прекомерном телесном тежином подвргнуто прогресивном тренингу под оптерећењем. И у овој студији је примећено веће смањење вредности гликолизираног хемоглобина у поређењу са групом која није тренирала а била је на дијететском режиму исхране.

Сличне налазе су известили и Castaneda и сарадници (187), у свом истраживању које је обухватило 62 старије особе којима је апликован прогресивни тренинг под оптерећењем који је био високог интензитета. Након завршетка периода праћења забележено је побољшано складиштење гликогена у мишићима за 31% док је концентрација гликолизирног хемоглобина смањена са 8,7 на 7,6%, уз редукацију систолног крвног притиска и повећаем мишићне масе тела (187). Додатно, у истраживању није забележено снижење биохемијских показатеља кардиоваскуларних фактора ризика као што су HDL-холестрол, LDL-холестерол и ниво укупног холестерола. Још један важан налаз Кастанедине студије се односио на смањену употребу антидијабетичних лекова за преко 70% у поређењу са особама које нису тренирале (187).

Уколико се физичка активност под оптерећењем користи под нешто нижим интензитетом (188) увиђа се значајније снижење гликолизирног хемоглобина, глукозе и инсулина наше уз значајно повећање безмасне масе тела. Сви претходно поменути аутори су сагласни и подржавају хипотезу да тренинг под оптерећењем побољшава контролу гликемије и повећава складиштење глукозе у скелетним мишићима. И даље је, међутим, нејасно да ли је овај ефекат последица повећања величине мишића и/или квалитативне промене одређених мишићних функција. Претпоставка је да повећана мишићна маса може послужити као филтер за чишћење повећане концентрације глукозе у крви. Ово запажање је уочио Miller (189) процењујући ефекте оваковог типа тренинга код младих мушкараца након 10-недељне експозиције. Исти аутор је приметио да је у периоду после тренинга у односу на период пре тренинга током оралног теста толеранције глукозе био потребан нижи ниво инсулина да би се постигао исти ефекат на концентрацију глукозе у крви, што указује на побољшање у осетљивости ткива на инсулин (189). Ова повећана осетљивост на инсулин је била у корелацији са повећаном немасном телесном масом, што доводи до закључка да се ефекти физичке активности под могу приписати повећању мишићне масе (189).

Касније, су међутим, други аутори предлагали да настали ефекти на побољшање осетљивости скелетних мишића на инсулин могу бити пре резултат промена у квалитету а не у кванитету мишићног ткива (190). Осим тога, Ishii и сарадници (191) су известили да се инсулинска осетљивост побољшава и у одсуству промене немасне телесне масе, са подацима, што сугерише да квалитативна побољшања функције скелетних мишића играју важнију улогу у добијеним дејствима овог типа физичког напора (190).

Овакав став подржавају две новије, занимљиве студије. Једна је спроведена на људима (192), а друга на пацовима (193). Резултати прве студије (192) су у супротности са претходним истраживањима која су тврдила да је побољшана инсулинска сигнализација последица повећања мишићне масе пре него квалитативним променама мишићног ткива. У овој студији студији су након тренинга снаге прикупљене мишићне биопсије и извршена је артерио-феморална венска катетеризација обе ноге. Овом приликом је откривено да тренинг снаге једне ноге може бити повезан са повећаним уласком глукозе у ћелије под утицајем инсулина што се може приписати локалним механизмима контракције који мобилишу кључне протеине у инсулинској сигнализационој каскади. Ови налази зато указују да се скелетни мишићи такође квалитативно прилагођавају програму тренинга снаге.

Други аутори су сугерисали да тренинг снаге између осталог може узроковати смањење висцералног и поткожног масног ткива уз повећање осетљивости на инсулин (194). Будући да је абдоминална адипозност такође повезана са инсулином резистенцијом, ово би могао бити још један механизам за објашњење позитивних ефеката тренинга снаге на инсулинску резистенцију (иако је мала величина студијског узорка и неконтролисани дизајн студије) (194). У светлу доступних доказа, чини се да би тренинг снаге могао бити ефикасна нефармаколошка интервенција односно поуздано помоћно средство у контроли гликемије, посебно зато што, ефекти овог облика физичке активности могу бити упоредиви односно подједнако корисни као аеробно вежбање, што су поједине студије и документовале (177).

Због свега изнетог настала је потреба за спровођењем истраживања која комбинују тренажне активности аеробног и анаеробног типа и испитују ефикасност оваквог терапијског приступа код особа са шећерном болести. Питање да ли комбиновани тренинг снаге (анаеробни) и аеробни тренинга доводи до синергистичког и постепеног побољшања у контроли гликемије код особа са дијабетесом типа 2 је заокупљивало пажњу научне јавности током последњих десетак година. У том смислу, читав низ студија (195–197) је покушао да пружи одговоре на ове дилеме поготово са спекта поређења у односу на појединачни тип аеробне или анаеробне физичке активности (198, 199). Једна од студија која се бавила овом проблематиком (195) је истраживала ефекте 8-недељне терапије структурисаним програм кружног тренинга, који комбинује аеробне и вежбе снаге, и поредила добијене налазе са перидом у коме испитаници нису тренирали. Сазнања ове студије показују да се најпре мишићна маса свих испитаника повећала, док се истовремено проценат телесних масти и однос струк:кукови значајно смањило. Додатно, релативна максимална потрошња кисеоника на тесту оптерећења се унапредила уз снижење вредности гликолизираног хемоглобина и гликемије наше (195).

Ови налази несумњиво индикују да је комбиновани приступ код ових особа донео широк спектар позитивних ефеката од биохемијских преко антропометријских до функционалних показатеља клиничке слике. Други аутори су користећи студије сличног дизајна указали да чак и тренинг снаге ниског до умереног интензитета у комбинацији са умереним аеробним вежбама три пута недељно током годину дана значајно унапређује метаболички и липидни профил, уз редукцију крвног притиска код особа које болују од овог типа шећерне болести (196). Тачније, у поређењу са групом која није вежбала, вредности гликолизираног хемоглобина и масне масе тела су били изразито нижи док се мишићна маса увећала. Осим тога, вредности глукозе у крви наше, LDL, HDL и укупног холестерола су биле боље у односу на седатерну групу (196).

Генерално посматрано, налази поменуте студије показују опште побољшање кардиоваскуларних фактора ризика са израженим напретком у контроли гликемије што опет потврђује обећавајући терапијски потенцијал овог вида програмиране физичке активности за особе са дијабетесом типа 2. Штавише, ови резултати такође сугеришу да дуже трајање и умеренији типа тренинга снаге може бити једнако ефикасан у одржавању хомеостазе метаболичких и кардиоваскуларних фактора ризика као краткорочни програми високог интензитета.

Међутим, како је наведено у недавном ревијском раду који се бавио овом тематиком (194), потребан је додатни опрез у тумачењу ових резултата, јер је учесницима студије било дозвољено да изаберу да ли ће бити подвргнути тренингу или не, што је само један од примера на коме можемо увидети да је у значајној мери већина ових истраживања недовољно контролисано.

Циљ студије коју је објавио Tokmakidis са коауторима (197) је била да истражи краткорочне (1 месец) и дугорочне (4 месеца) ефекте комбинованог аеробно/анаеробног тренажног програма који се састојао од две аеробна и два анаеробна тренинга недељно у групи од девет жена у постменопаузи. Већ после 4 недеље ових активности, примећена су значајни напретци у контроли гликемије и инсулинемије тј. одговору периферних ткива на инсулин. Важно је истаћи да су се ове адаптације додатно побољшале након 16 недеља односно била су изразитија након дужег периода комбинованог вежбања. Исти тренд су показале и вредности гликолизираног хемоглобина са аспекта поређења краткотрајног и дуготрајног излагања описаним тренажним активностима. Такође, кардиоваскуларна издржљивост и мишићна снага су били неупоредиво бољи, поготово након 4 месеца тренинга. Ипак, интересантно је поменути да се телесна маса као и индекс телесне масе нису битније мењали током читавог периода трајања студије (197). Ови резултати указују да комбиновани тип тренинга може бити изузетно користан у побољшању метаболичких и кардиоваскуларних али не и антропометријских параметара код постменопаузних жена које болују од шећерне болести типа 2.

Други аутори су, међутим, покушали да упореде делотворност аеробно/анаеробног тренинга са класичним аеробним тренингом и показали да су оба режима тренинга (комбиновани и аеробно) резултирали значајним смањењем телесне тежине, али је само удружени тип физичке активности био повезан са унапређењем инсулинске осетљивости, гликемије и већим процентом мишићне масе (198). Уз то, боља контрола гликемије је била у корелацији са редукцијом абдоминалног поткожног и висцералног масног ткива (198).

Једна од недавних студија (и једина оваквог дизајна) процењивала је да ли је комбинована аеробно/анаеробна физичка активност изазвала ефикаснију контролу метаболичких и кардиоваскуларних показатеља болести у односу на појединачни тип тренинга или његово потпуно одсуство (199). Хипотеза студије је била да ће смањење вредности гликолизираног хемоглобина бити изразитије у групама која су аеробно или анаеробно тренирале у поређењу са седатерном групом, док би добијени ефекти били чак и већи у групи која је била подвргнута комбинованом режиму тренинга у односу на појединачне типове физичке активности (199). Апсолутне вредности гликолизираног хемоглобина су биле сигнификатно више и код аеробног и код анаеробног тренинга у поређењу са контролном групом. Са друге стране, комбиновани тип активности резултирао је додатним снижењима вредности гликолизираног хемоглобина у поређењу са самим аеробним и тренингом снаге. Промене крвног притиска и вредности липида нису се битније разликовале међу групама (199).

Уколико резимирамо све претходно изнете литературне податке можемо изнети бројна запажања. Већина студија се фокусира на особе са поремећеном толеранцијом на глукозу и високог ризика за развој дијабетеса типа 2. Терапијске интервенције су биле разнолике и генерално се могу дефинисати као 'интервенције животног стила' које су обухватале корекцију образаца исхране и укључење физичке активности одвојено или у комбинацији. Показало се да је смањење процента телесних масти и хипергликемија потенцијално реверзибилно након већине модуса хигијенско-дијетеско режима односно типова примењене физичке активности.

Међутим, улога физичке активност одавно је препозната као ефикасна у режиму лечења пацијената са дијабетесом типа 2, што резултира различитим физиолошким и метаболичким адаптацијама и код недијабетичара и код дијабетичара. Као резултат тога, знатна количина литературе је објављена последњих година покушавајући да идентификује безбедне и ефикасне програме тренинга за ову популацију становништва. Ефикасност аеробних типова физичке активности је добро документована и њихови ефекти код пацијената са дијабетесом типа 2 су широко прихваћени, поготово за контролу гликемије, липидног статуса и губитка тежине. Неке недавне мета-анализе су биле посебно корисне у сумирању и анализи претходних истраживања и ефеката аеробних вежби на вредности главног маркера контроле гликемије – гликолизираног хемоглобина. Ипак, остаје 'отворено' питање не ефикасности аеробних вежби, већ ефекат интензитета овог типа вежбања. Релевантне мета-анализе су показале управо да је интензитет тренинга бољи предиктор успеха од обима тренинга, бар када је реч о вредностима гликолизираног хемоглобина и релативне максималне потрошње кисеоника.

Ефекат интензитета тренинга на инсулинску резистенцију је био процењиван рандомизираним контролираним студијама које су упоређивале ефекте различитих интензитета аеробних тренинга на инсулинску осетљивост са истим укупним утрошком енергије. У том смислу, изгледа да интензивнији типови аеробних тренинга доводе до већих смањења гликолизираног хемоглобина, бољег каардиоваскуларног капацитета и повећане инсулинске осетљивости. Осим аеробног, недавно је показано да и тренинга снаге може бити такође (подједнако) делотворан у контроли гликемије код ових пацијената. Да ли комбиновани аеробно/анаеробни тренинг делује синергистички и каква је његова ефикасност у односу на појединачне типове тренинга представља најновију дилему која је најмање истражена до сада, мада су поменуте студије дефинитивно доказале да овај комбиновани приступ даје обећавајуће ефекте поготово у случају метаболичких и параметара телесног састава код дијабетеса типа 2. Одређена истраживања, пак истичу да је контрола гликемије чак и боља у односу на појединачне типове вежбања. Ипак, јасно је уочљиво да до сада готово да нема студија које су проучавале ефикасност комбинованог програма тренинга током дужег временског периода односно преко 6 месеци и то на већем узорку испитаника.

Као што је поменуто, један од главних циљева ове студије био је да испита ефекте 6-месечног програма ходања на биохемијске односно метаболичке показатеље болести код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2. Са аспекта антропометријских показатеља јасно се уочава да је истовремена примена структурисаног програма физичке активности и инсулинске терапије или оралних антидијабетика довела до значајног смањења индекса телесне масе у одговарајућим групама испитаника што није био случај са испитаницима који нису тренирали где позитивних промена у индексу телесне масе није било.

С тим у вези може се закључити да овај облик физичке активности уз инсулинску терапију или примену оралних антидијабетика може утицати на смањење индекса телесне масе односно позитивно утицати на антропометријске показатеље метаболичких промена код особа са дијабетес мелитусом типа 2. Резултати метаболичких параметара – инсулина, глукозе и гликолизираног хемоглобина поткрепљују и корелирају са овим позитивним променама телесних мера. Такође, из претходних налаза се запажа да у погледу индекса телесне масе, примена стандардне фармаколошке терапије дијабетеса 2 (инсулина или оралних антидијабетика) постаје делотворна само у комбинацији са одговарајућим обликом тренинга. На крају, евидентно је да су сви добијени резултати антропометрије у сагласности са сазнањима претходно изложених студија.

Осим, позитивних промена телесних мера, примењени програм тренинга је био повезан и са снижењем вредности како систолног тако и дијастолног притиска. Наиме, слично као и у претходном случају, испитаници који су били подвргнути структурисаном програму шетње су након периода праћења имали статистички потврђено нижи артеријски крвни притисак у односу на почетак студије, за разлику од група које нису тренирале. На овај начин смо потврдили литературне податке и доказали да се примењени шестомесечни програм тренинга може довести у везу са бољом контролом хипертензије односно њеном редукцијом што доприноси смањењу укупног кардиоваскуларног ризика код ових пацијената.

Када је реч о различитим биохемијским параметрима који су одређивани, наши резултати указују на то да програм аеробног вежбања у трајању од 6 месеци може представљати ефикасну стратегију за побољшање контроле гликемије, повећање концентрације HDL-холестерола, смањење концентрације LDL-холестерола и триглицерида, редукцију вредности биомаркера у плазми који указују на дисфункцију јетре (AST, ALT и GGT), бубрега (уреа, креатинин и мокраћна киселина) као и за редукцију концентрације испитиваних маркера инфламације (C реактивног протеина и седиментација) код ових пацијената.

У овом истраживању примењени протокол аеробног тренинга је поред горе наведених благотворних ефеката, значајно утицао и на смањење концентрације глукозе у плазми наше код пацијената са дијабетесом типа 2. Наиме, редукција концентрације глукозе наше у нашој студији била је израженија (-24,9%) у поређењу са претходно спроведеним истраживањима (200-203). Заправо, литературни подаци указали су на то да аеробни програми вежбања односно шетње у трајању од 3 месеца (3 дана недељно, 30-40 мин/дан (200); 3 дана недељно, 60 мин/дан (204)), 4 месеца (3 дана недељно, 45 мин/дан (203)) и 6 месеци (4 дана недељно, 45-60 мин/дан) значајно смањују концентрацију глукозе у плазми наше (ретроспективно за 13%, 10,2%, 9,1% и 10,8%) код ових пацијената. Једно од потенцијалних објашњења процентуалног одступања наших резултата и оних уочених у претходно спроведеним студијама може бити разлика у почетној концентрацији глукозе. Сходно томе, виша почетна концентрација глукозе код пацијената испитиваних у нашој студији ($12,6 \pm 2,7$ mmol/L) може појаснити и већи ефекат структурисаног програма физичке активности који је примењен код ових испитаника у односу на раније испитиване пацијенте ($7,7 \pm 2,8$ mmol/L (200) $10,3 \pm 5,7$ mmol/L (201) $8,6 \pm 2,2$ mmol/L (203) $9,6 \pm 1,3$ mmol/L (203)). Познато је да повећана активност митохондријских протеина укључених у процес респирације (цитрат синтаза), повећана активност гликоген синтазе као и повећана експресија транспортних протеина глукозе типа 4 (GLUT 4) могу побољшати контролу гликемије (205). Генерално посматрано, на основу овог истраживања, може се закључити да ходање 3 дана нељено током 45-60 минута повољно утиче на контролу гликемије код пацијената са другим типом шећерне болести.

Резултати добијени у овој студији указују такође и на повољан ефекат 6-месечног програма ходања на липидни профил испитиваних пацијената. Са друге стране, резултати претходно спроведених рандомизираних студија које су проучавале ефекте краткотрајног аеробног вежбања (ходање током 2-4 месеца, 3 дана недељно, 20-60 мин/дан) на вредности HDL, LDL-холестерола и триглицерида код шећерне болести нису доказале значајне разлике у липидном статусу између пацијената који су тренирали и оних из контролне групе (203-206). Једно од потенцијалних објашњења разлике у резултатима овог истраживања и претходно спроведених студија може бити дужи протокол примењене физичке активности у нашој студији у односу на оне раније спроведене. Такође, као што је раније изложено, претпоставља се да клиничка корист од примене физичке активности постаје израженија уколико се иста спроводи током дужег временског периода. У прилог овој тврдњи, су налази студије која је показала да је 6-месечни аеробни програм трчања и ходања (4 дана недељно, 45-60 мин/дан) ефикасан у повећању концентрације HDL и смањењу концентрације LDL-холестерола и триглицерида код дијабетичних пацијената у односу на вредности ових маркера код испитаника из контролне групе (203). Осим тога, неколико студија указале су на то да је ефекат тренинга издржљивости на повећање HDL-а утолико већи уколико је праћен истовременим губитком масти или телесне масе (207, 208).

У садашњој студији, резултати које смо добили указују да је примењени шестомесечни протокол ходања позитивно утицао и на смањење AST-а, ALT-а и GGT-а. Наиме, накопљање масти у јетри је обично праћено повишеним вредностима јетриних ензима у крви што се најчешће може уочити код пацијената са дијабетесом (209). Међутим, физичка активност инхибира синтезу масти у јетри и активира сигнални пут аденозин монофосфат (AMP)-активирани киназе (AMPK) повећањем оксидације масти (210). Супротно резултатима нашег истраживања, недавно спроведена студија на преддијабетичним пацијентима показала је незнатне промене у вредностима након дуготрајне аеробне физичке активности (8,6 месеци, 2-3 дана недељно, 30-60 мин/дан) (211). Ипак, неопходно је нагласити да је оштећена функција јетре код наших пацијената на почетку истраживања (AST: $39,3 \pm 9,6$ U/L; ALT: $42,7 \pm 11,7$ U/L; GGT: $37,7 \pm 11,4$ U/L) вероватно индуковала изразитији одговор на вежбање него код преддијабетичних пацијената у претходно спроведеној студији (AST: $28,1 \pm 12,8$ U/L; ALT: $21,1 \pm 10,1$ U/L; GGT: $26,2 \pm 8,9$ U/L). Са друге стране, сазнања добијена из наше студије указују на то да примењени протокол ходања утиче на нормализацију серумских вредности ензима јетре што је у сагласности са добијеним подацима из великих кохортних студија које истичу да двомесечни (3 дана недељно, 20-45 мин ходања) и тромесечни програм вежбања (3 дана недељно, 40 мин/дан ходања и дијететског режима – 1200 Kcal) значајно смањује вредности AST-а, ALT-а и GGT-а код пацијената са дијабетесом типа 2 (204, 212).

Са друге стране, познато је да бубрези представљају главни пут за излучивање метаболичких продуката као што су креатинин, уреа и мокраћна киселина. Повећање серумских вредности ових молекула указује на смањење клиренса и немогућност бубрега да их елиминише путем крви (213). Ово истраживање је показало да примењени тип физичке активности у трајању од 6 шест месеци смањује вредности креатинина, урее и мокраћне киселине код ових пацијената. Исти резултати добијени су и у студији аутора Youseff и сарадника који су приметили да физичка активност током 3 месеца (3 дана недељно, 15 мин/дан) значајно смањује концентрацију креатинина и урее код пацијената са дијабетесом типа 2 који већ имају ослабљену бубрежну функцију (214).

Занимљиво је да повећање клиренса креатинина може бити повезано и са смањењем индекса телесне масе услед физичке активности (215). Ово сазнање је потврђено и нашом студијом узимајући у обзир да је 6-месечни програм вежбања значајно смањило индекс телесне масе код наших испитаника. Zoripini и сарадници (216) су такође истакли да је 6-месечни програм вежбања (2 дана недељно, 60 мин/дан) утицао на смањење вредности мокраћне киселине код дијабетичних пацијената. Сумарно гледано, благотворни ефекти вежбања на гликемијску контролу, липидни метаболизам и инфламацију доприносе побољшању функције бубрега (217).

Осим поменутих ефеката, протокол физичке активности примењен у нашој студији повољно утиче и на инфламаторни одговор (вредност CRP-а и седиментације еритроцита) код ових пацијената. Иако до сада у литератури нису доступне студије које су испитивале утицај физичке активности на вредност седиментације еритроцита код пацијената са шећерном болешћу, Kadoglou и сарадници (203) су такође показали да 6-месечни програм аеробног вежбања (4 дана недељно, 45-60 мин/дан) значајно смањује вредности CRP-а. Мада тачан механизам којим физичка активност утиче на вредности CRP-а и седиментације није у потпуности јасан, претпоставља се да физичка активност регулише синтезу интерлеукина и цитокина повећањем концентрације интерлеукина-4 (IL-4) и интерлеукина-10 (IL-10) и сузбијањем ослобађања фактора некрозе тумора алфа (TNF- α) (218, 219). Такође, сматра се да је антиинфламаторни ефекат вежбања посредован редукцијом висцеларне масти као и последичним смањењем ослобађања адипокина из масног ткива (219). Управо ово сазнање нас је навело на разматрање да је нижа редукција телесне тежине повезана са незнатним променама у вредностима CRP-а током 6-месечног протокола вежбања (2 дана недељно, 60 мин/дан) код пацијената са дијабетесом типа 2 (217). На основу свега изнетог, неопходно је спровести додатна истраживања којима би се идентификовао тачан молекулски механизам који лежи у основи антиинфламаторног ефекта вежбања као и молекула путем којих се овај благотворни ефекат доминантно постиже (IL-10, TNF- α , лептин, адипонектин и резистин).

Сумарно посматрано, на основу резултата садашње студије који се односе на биохемијске односно метаболичке показатеље болести код наших испитаника можемо запазити следеће: 1. иако је примена стандардне фармаколошке терапије дијабетеса типа 2 (инсулина или оралних антидијабетика) након 6 месеци довела до редукције вредности гликемије наше и гликолизираног хемоглобина, у комбинацији са аеробним видом тренинга односно шетњом, позитивни учинци ове терапије су постали још евидентнији. Другим речима – обим снижења гликемије наше и гликолизираног хемоглобина је на крају студије био изразитији у групама које су биле физички активне. 2. на овај начин се може закључити да се применом неких од видова фармаколошке терапије дијабетеса типа 2, боља контрола гликемије постиже уколико се укључи и аеробни програм физичке активности. 3. шестомесечни програм тренинга се може повезати и са значајнијим снижењем вредности укупног и LDL-холестерола и триглицерида као и порастом вредности HDL-холестерола. Наиме, израженији проценат редукције укупног и LDL-холестерола и триглицерида се запажа када се уз фармаколошки третман дијабетеса 2, примени и аеробни програм физичке активности. С тим у вези може се закључити да се боља контрола тј. позитивнији ефекат на липидни статус постиже применом овог типа тренинга.

Са друге стране, у студији смо осим свих поменутих варијабли односно антропометријских, кардиоваскуларних и биохемијских показатеља клиничке слике испитивали и биомаркере оксидационог статуса наших испитаника. На овај начин смо желели да утврдимо да ли промене редокс равнотеже могу имати утицаја на добијене

результате односно да ли ефекти свих примењених терапијских протокола могу бити посредовани променама у редокс хомеостази.

Повезност оксидационог стреса односно повишеног стварања слободних радикала и развоја и прогредирања различитих типова дијабетеса је током година добро документована и због тога нас определила да у крви наших пацијената одређујемо редокс биомаркере. Тако су бројна истраживања доказала да појачана продукција слободних радикала подстиче хипергликемију са једне и генерисање инфламаторних медијатора са друге стране, што у форми зачараног круга феноменом позитивне повратне спреге индукује настанак и напредовање дијабетеса (220, 221). Осим тога, сматра се да путем ћелијских оштећења оксидациони стрес може бити укључен и у развој компликација шећерне болести поготово дијабетеса типа 2 као што су мождани удар, неуропатија, ретинопатија и нефропатија (222). Повећана продукција реактивних кисеоничних врста и слободних радикала код дијабетеса може бити последица поремећене активности ензимског антиоксидационог система – каталазе, супероксид дисмутазе и глутатион пероксидазе (222-224). Главни извори слободних радикала у шећерној болести су митохондрије. Током оксидативног метаболизма у митохондријама, одређени проценат кисеоника се трансформише у слободне кисеоничне радикале. Инсулинска сигнализација модулисана управо слободним радикалима на два начина. У физиолошким стањима, слободни радикали су укључени у нормалну инсулинску сигнализацију, док у патофизиолошким и стањима њихове акумулације слободни радикали на негативан начин мењају инсулинску каскаду, индукујући инсулинску резистенцију (222-224).

У литератури се проналази мали број одговарајућих студија које обједињавају дијабетес, оксидациони стрес и физичку активност. Сазнања већине доступних истраживања сугеришу да тип физичке активности умногоме одређује динамику оксидационог статуса оболелих од дијабетеса при чему се чини да је аеробни тип тренинга у односу на тренинг снаге ефикаснији у редукацији концентрације слободних радикала (225). Друге студије показују да чак и краткотрајна изложеност вежбању може индуковати повећану активност антиоксидационих ензима заштите што може бити користан адаптивни процес у контроли генерисања слободних радикала у дијабетесу (226).

Наши подаци показују да је након периода праћења примена стандардне фармаколошке терапије довела до повећане активности ензимских компоненти антиоксидационе заштите без промена у генерисању испитиваних слободних радикала. Са друге стране, групе које су уз поменути терапију биле на режиму аеробне физичке активности су поред ефикасније мобилизације антиоксидационих ензима имале нижу продукцију про-оксиданаса у односу на иницијално мерење. На основу ових резултата можемо сумарно закључити да се примена аеробног вида физичке активности код наших испитаника доводи у везу са бољим оксидационим статусом, што доприноси мањем ризику од развоја микро и макро компликација шећерне болести типа 2.

На крају, неопходно је истаћи и поједина ограничења ове студије. Наиме, пацијенти укључени у студији су добили тачан план исхране који је био индивидуално испланиран како би се обезбедила блага хипокалорична дијета. Сходно томе, будућа истраживања могла би бити усмерена ка стриктном мерењу дневног уноса хране сваког појединца понаособ како би се објаснили ефекти евентуално збуњујућих варијабли односно утицаји исхране на резултате студије. Додатно, као што је поменуто у прегледу литературе, за релеванције закључке студијски узорак тј. број испитаника по групи је потребно да буде већи.

VI
ЗАКЉУЧАК

Узевши у обзир све до сада изложено, можемо закључити следеће:

1. Истовремена примена структурисаног програма физичке активности и инсулинске терапије или оралних антидијабетика довела је до смањења индекса телесне масе у одговарајућим групама испитаника што није био случај са испитаницима који нису тренирали, где позитивних промена у индексу телесне масе није било.
2. У погледу индекса телесне масе, изгледа да примена стандардне фармаколошке терапије дијабетеса 2 (инсулина или оралних антидијабетика) постаје делотворна само у комбинацији са одговарајућим обликом тренинга.
3. Примењени шестомесечни програм тренинга може се довести у везу са ефикаснијом редукцијом хипертензије у односу на фармаколошку терапију дијабетеса 2, што доприноси значајнијем смањењу укупног кардиоваскуларног ризика код ових пацијената.
4. Иако је примена стандардне фармаколошке терапије дијабетеса типа 2 након 6 месеци довела до редукције вредности гликемије наше и гликолизираног хемоглобина, у комбинацији са аеробним видом тренинга односно шетњом, позитивни учинци ове терапије су постали још евидентнији.
5. Величина снижења гликемије наше и гликолизираног хемоглобина је на крају студије био изразитији у групама које су биле физички активне, што показује да се применом неких од видова фармаколошке терапије дијабетеса 2, боља контрола гликемије постиже уколико се укључи и аеробни програм физичке активности.
6. Шестомесечни програм тренинга се може повезати и са значајнијим снижењем вредности укупног и LDL-холестерола и триглицерида као и порастом вредности HDL-холестерола. Наиме, израженији проценат редукције укупног и LDL-холестерола и триглицерида се запажа када се уз фармаколошки третман дијабетеса 2, примени и аеробни програм физичке активности. С тим у вези може се закључити да се позитивнији ефекат на липидни статус постиже применом овог типа тренинга.
7. Групе које су уз фармаколошки третман биле на режиму аеробне физичке активности су поред ефикасније мобилизације антиоксидационих ензима имале и нижу продукцију про-оксиданаса у односу на иницијално мерење. На основу ових резултата можемо сумарно закључити да се примена аеробног вида физичке активности код наших испитаника доводи у везу са бољим оксидационим статусом, што доприноси мањем ризику од развоја микро и макро компликација шећерне болести типа 2.
8. Према нашим сазнањима ово је прва студија која на територији наше земље проучава утицај физичке активности на гликорегулацију и остале метаболичке, биохемијске и антропометријске показатеље код пацијентата са дијабетес мелутусом типа 2. У том смислу, наши резултати могу помоћи у расветљавању ефеката које овај нефармаколошки вид терапије има на поменуте параметре и целокупно опште стање ових болесника. Осим тога, узевши у обзир пораст инциденце и епидемиолошки карактер другог типа шећерне болести свуда у свету и код нас, налази истраживања могу допринети рутинском укључењу овог типа тренажне активности у третману поменутог стања као адјувантног, медицински оправданог и економски исплативог.

VII
ЛИТЕРАТУРА

ЛИТЕРАТУРА:

1. Kerner W, Brückel J; German Diabetes Association. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(7):384-6.
2. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S14-S31.
3. Kibble DJ, Halsey CR. *Medicinska fiziologija*. Beograd: Data Status; 2013.
4. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse – Dijabetes Melitus. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2013.
5. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383(9911):69-82.
6. Li W, Huang E, Gao S. Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(1):29-36.
7. Fletcher B, Gulanick M, Lamendola C. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Nurs*. 2002;16(2):17-23.
8. Koren D, Levitsky LL. Type 2 Diabetes Mellitus in Childhood and Adolescence. *Pediatr Rev*. 2021;42(4):167-179.
9. Quinn L. Mechanisms in the development of type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Nurs*. 2002;16(2):1-16.
10. Xu Y, Wang A, Lin X, Xu J, Shan Y, Pan X, Ye J, Shan PF. Global burden and gender disparity of vision loss associated with diabetes retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(4):431-40.
11. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):110-16.
12. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(7):377-90.
13. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676–82.
14. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the fourth international workshop conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 (Suppl. 2): B161–7.
15. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(11):743-754.
16. Herrera E, Ortega H. Metabolism in normal pregnancy. In: Hod M, Jovanovic L, Di Renzo G C, de Leiva A, Langer O, eds. *Textbook of diabetes and pregnancy*. 2nd ed. London: Informa Healthcare, 2008; 25–34.
17. Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J*. 2015;36(4):399-406.
18. Ma Q, Li Y, Li P, Wang M, Wang J, Tang Z, et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora. *Biomed Pharmacother*. 2019;117:109138.
19. Ramírez-Alarcón K, Victoriano M, Mardones L, Villagran M, Al-Harrasi A, Al-Rawahi A, et al. Phytochemicals as Potential Epidrugs in Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:656978.
20. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”. Incidencija i mortalitet od dijabetesa u Srbiji 2020. Registar za dijabetes u Srbiji. Izveštaj br. 15.

21. Zhou Z, Lindley RI, Rådholm K, Jenkins B, Watson J, Perkovic V, et al. Canagliflozin and Stroke in Type 2 Diabetes Mellitus. *Stroke*. 2019;50(2):396-404.
22. Naito R, Miyauchi K. Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Int Heart J*. 2017;58(4):475-80.
23. Laakso M. Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes From Population to Man to Mechanisms. *Diabetes Care* 2010; 33(2): 442-9.
24. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*. 2004;27(5):1047-53.
25. Group EAS. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *The Lancet*. 2000;355(9207):873-6.
26. Libman IM, LaPorte RE, Becker D, Dorman JS, Drash AL, Kuller L. Was there an epidemic of diabetes in nonwhite adolescents in Allegheny County, Pennsylvania? *Diabetes Care*. 1998;21(8):1278-81.
27. Rojnic Putarek N, Ille J, Spehar Uroic A, Skrabic V, Stipancic G, Krnic N, et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus in 0 to 14-yr-old children in Croatia–2004 to 2012 study. *Pediatric diabetes*. 2015;16(6):448-53.
28. Weets I, De Leeuw IH, Du Caju MV, Rooman R, Keymeulen B, Mathieu C, et al. The incidence of type 1 diabetes in the age group 0–39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000: evidence for earlier disease manifestation. *Diabetes Care*. 109 2002;25(5):840-6.
29. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, Group ES. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *The Lancet*. 2009;373(9680):2027-33.
30. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatric Clinics of North America*. 2005;52(6):1553-78.
31. Guyton A, Hall J. *Textbook of medical physiology*. 11th ed. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Elsevier Inc; 2006.
32. Boden G. Gluconeogenesis and glycogenolysis in health and diabetes. *J Investig Med* 2004;52(6):375-8.
33. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6275.
34. Ma J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Insulin secretion in healthy subjects and patients with Type 2 diabetes - role of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(4):413-24.
35. Tripathy D, Chavez AO. Defects in insulin secretion and action in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2010;10(3):184-91.
36. World Health Organization. *Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020*. Geneva: World Health Organization; 2013.
37. Hædersdal S, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. The Role of Glucagon in the Pathophysiology and Treatment of Type 2 Diabetes. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(2):217-39.
38. Lund A, Bagger JI, Christensen M, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon and type 2 diabetes: the return of the alpha cell. *Curr Diab Rep*. 2014;14(12):555.
39. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20 Suppl 1:5-21.

40. Mathiesen DS, Bagger JI, Bergmann NC, Lund A, Christensen MB, Vilsbøll T, Knop FK. The Effects of Dual GLP-1/GIP Receptor Agonism on Glucagon Secretion-A Review. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4092.
41. Deacon CF, Nauck MA, Meier J, Hücking K, Holst JJ. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3575-81.
42. Mende CW. Diabetes and kidney disease: the role of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) and SGLT-2 inhibitors in modifying disease outcomes. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(3):541-51.
43. Hummel CS, Lu C, Loo DD, Hirayama BA, Voss AA, Wright EM. Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;300(1):C14–C21.
44. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(Suppl 1):6-15.
45. Association AD. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(1):13–22.
46. Incidencija i mortalitet od dijabetesa u Srbiji, 2016. Registar za dijabetes u Srbiji. Izveštaj br. 11. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”; 2016.
47. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje Diabetes mellitusa. Drugo izmenjeno i dopunjeno izdanje, Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2012.
48. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(Suppl.1):S8-S16.
49. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. Abridged for Primary Care Providers. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl.1):S1-S178.
50. Coppola A, Sasso L, Bagnasco A, Giustina A, Gazzaruso C. The role of patient education in the prevention and management of type 2 diabetes: an overview. *Endocrine.* 2016;53(1):18-27.
51. Short SE, Mollborn S. Social Determinants and Health Behaviors: Conceptual Frames and Empirical Advances. *Curr Opin Psychol.* 2015;5:78-84.
52. Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2011 Jun;40(3):804-18.
53. Johnson RL, Williams SM, Spruill IJ. Genomics, nutrition, obesity, and diabetes. *J Nurs Scholarsh.* 2006;38(1):11-8.
54. Aune D, Norat T, Leitzmann M, Tonstad S, Vatten LJ. Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2015;30(7):529-42.
55. Teich T, Zaharieva DP, Riddell MC. Advances in Exercise, Physical Activity, and Diabetes Mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(S1):S112-S122.
56. López Zubizarreta M, Hernández Mezquita MÁ, Miralles García JM, Barrueco Ferrero M. Tobacco and diabetes: clinical relevance and approach to smoking cessation in diabetic smokers. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(4):221-31.
57. Bush T, Lovejoy JC, Deprey M, Carpenter KM. The effect of tobacco cessation on weight gain, obesity, and diabetes risk. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(9):1834-41.

58. Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of More Than 1.9 Million Individuals From 38 Observational Studies. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1804-12.
59. Keresztes P, Peacock-Johnson A. CE: Type 2 Diabetes: A Pharmacologic Update. *Am J Nurs*. 2019;119(3):32-40.
60. Ji H, Chen R, Huang Y, Li W, Shi C, Zhou J. Effect of simulation education and case management on glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(3):e3112.
61. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(9):1586-93.
62. Tomlinson B, Patil NG, Fok M, Chan P, Lam CWK. The role of sulfonylureas in the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23(3):387-403.
63. Hurren KM, Dunham MW. Are thiazolidinediones a preferred drug treatment for type 2 diabetes? *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(2):131-3.
64. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(11):642-53.
65. Deacon CF, Lebovitz HE. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Apr;18(4):333-47.
66. Hedrington MS, Davis SN. Considerations when using alpha-glucosidase inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(18):2229-35.
67. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009;75(12):1272-77.
68. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: Sodium glucose co transport (SGLT) inhibitors. Systematic review and meta analysis of randomized trials. *Ann Med* 2012,44(4):375-93.
69. Li HL, Lip GYH, Feng Q, Fei Y, Tse YK, Wu MZ, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):100.
70. Sheldon B, Russell-Jones D, Wright J. Insulin analogues: an example of applied medical science. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(1):5-19.
71. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(7):1334-59.
72. Langhammer B, Bergland A, Rydwick E. The Importance of Physical Activity Exercise among Older People. *Biomed Res Int*. 2018;2018:7856823.
73. Gelius P, Tcymbal A, Abu-Omar K, Mendes R, Tribuzi Morais S, Whiting S, Breda J. Status and contents of physical activity recommendations in European Union countries: a systematic comparative analysis. *BMJ Open*. 2020;10(2):e034045.
74. 6. Physical activity for health. More active people for a healthier world: draft global action plan on physical activity. *Vaccine*. 2018; 2018- 30.
75. Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. *J Psychiatr Res*. 2016;77:42-51.
76. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673-2734.
77. Wu XY, Han LH, Zhang JH, Luo S, Hu JW, Sun K. The influence of physical activity, sedentary behavior on health-related quality of life among the general

- population of children and adolescents: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187668.
78. Blair SN, LaMonte MJ, Nichaman MZ. The evolution of physical activity recommendations: how much is enough? *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):913S-920S.
 79. Blagajac M, Stejić M, Ćorović A. Primena mini kompjuterizovanog sistema ULKER 1500 u doziranju opterećenja i valorizaciji efekata nekih modela sportsko-rekreativnih aktivnosti. *Zbornik radova Fakulteta za fizičku kulturu u Novom Sadu*. 1990;12-22.
 80. Mithat B. Programi sportske rekreacije zdravstveno-preventivne usmerenosti. *Fizička kultura*. 1991; 44-45 8(4):291-7.
 81. World Health Organization. Physical activity and health in Europe: evidence for action. (N. Cavill, S. Kahlmeier, & F. Racioppi, Ur.) Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2006.
 82. Eckstrom E, Neukam S, Kalin L, Wright J. Physical Activity and Healthy Aging. *Clin Geriatr Med*. 2020;36(4):671-83.
 83. Kaerberlein M. How healthy is the healthspan concept? *Geroscience*. 2018;40(4):361-4.
 84. Paluska SA, Schwenk TL. Physical activity and mental health: current concepts. *Sports Med*. 2000;29(3):167-80.
 85. Kandola A, Ashdown-Franks G, Hendrikse J, Sabiston CM, Stubbs B. Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;107:525-539.
 86. Kandola A, Vancampfort D, Herring M, Rebar A, Hallgren M, Firth J, Stubbs B. Moving to Beat Anxiety: Epidemiology and Therapeutic Issues with Physical Activity for Anxiety. *Curr Psychiatry Rep*. 2018;20(8):63.
 87. McMahan EM, Corcoran P, O'Regan G, Keeley H, Cannon M, Carli V, et al. Physical activity in European adolescents and associations with anxiety, depression and well-being. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(1):111-22.
 88. Hale BS, Raglin JS. State anxiety responses to acute resistance training and step aerobic exercise across eight weeks of training. *J Sports Med Phys Fitness*. 2002;42(1):108-12.
 89. Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, Kukull W. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*. 2006;144(2):73-81.
 90. Distefano G, Goodpaster BH. Effects of Exercise and Aging on Skeletal Muscle. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(3):a029785.
 91. Mendonca GV, Pezarat-Correia P, Vaz JR, Silva L, Heffernan KS. Impact of Aging on Endurance and Neuromuscular Physical Performance: The Role of Vascular Senescence. *Sports Med*. 2017;47(4):583-98.
 92. Porter C, Hurren NM, Cotter MV, Bhattarai N, Reidy PT, Dillon EL, et al. Mitochondrial respiratory capacity and coupling control decline with age in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;309(3):E224-32.
 93. Brill PA, Macera CA, Davis DR, Blair SN, Gordon N. Muscular strength and physical function. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(2):412-6.
 94. Rutherford OM. Is there a role for exercise in the prevention of osteoporotic fractures? *Br J Sports Med*. 1999;33(6):378-86.
 95. Faienza MF, Lassandro G, Chiarito M, Valente F, Ciaccia L, Giordano P. How Physical Activity across the Lifespan Can Reduce the Impact of Bone Ageing: A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(6):1862.
 96. Nagao M, Ishijima M, Kaneko H, Takazawa Y, Ikeda H, Kaneko K. Physical activity for knee osteoarthritis. *Clin Calcium*. 2017;27(1):25-30.

97. Gay C, Chabaud A, Guilley E, Coudeyre E. Educating patients about the benefits of physical activity and exercise for their hip and knee osteoarthritis. Systematic literature review. *Ann Phys Rehabil Med.* 2016;59(3):174-183.
98. Caputo EL, Costa MZ. Influence of physical activity on quality of life in postmenopausal women with osteoporosis. *Rev Bras Reumatol.* 2014;54(6):467-73.
99. Troy KL, Mancuso ME, Butler TA, Johnson JE. Exercise Early and Often: Effects of Physical Activity and Exercise on Women's Bone Health. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(5):878.
100. Verhoeven F, Tordi N, Prati C, Demougeot C, Mougin F, Wendling D. Physical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2016;83(3):265-70.
101. Metsios GS, Kitas GD. Physical activity, exercise and rheumatoid arthritis: Effectiveness, mechanisms and implementation. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(5):669-82.
102. Katz P, Andonian BJ, Huffman KM. Benefits and promotion of physical activity in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(3):307-14.
103. Chrousos G, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorder: overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA.* 1992;267:1244-52.
104. Sinha R. How does stress increase risk of drug abuse and relapse? *Psychopharmacology (Berl)* 2001;158(4):343–59.
105. Koolhaas JM, Bartolomucci A, Buwalda B, et al. Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(5):1291-301.
106. Stults-Kolehmainen MA, Bartholomew JB. Psychological stress impairs short-term muscular recovery from resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(11):2220-7.
107. Nguyen-Michel ST, Unger JB, Hamilton J, et al. Associations between physical activity and perceived stress/hassles in college students. *Stress Health.* 2006;22(3):179-88.
108. Aldana SG, Sutton LD, Jacobson BH, et al. Relationships between leisure time physical activity and perceived stress. *Percept Mot Skills.* 1996;82(1):315-21.
109. Hamer M, Taylor A, Steptoe A. The effect of acute aerobic exercise on stress related blood pressure responses: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychol.* 2006;71(2):183-90.
110. Greenwood BN, Kennedy S, Smith TP, et al. Voluntary free-wheel running selectively modulates catecholamine content in peripheral tissue and c-Fos expression in the central sympathetic circuit following exposure to uncontrollable stress in rats. *Neuroscience.* 2003;120(1):269-81.
111. Greenwood BN, Fleshner M. Exercise, stress resistance, and central serotonergic systems. *Exerc Sport Sci Rev.* 2011;39(3):140-9.
112. Carmack CL, Boudreaux E, Amaral-Melendez M, et al. Aerobic fitness and leisure physical activity as moderators of the stress–illness relation. *Ann Behav Med.* 1999;21(3):251-7.
113. Crews DJ, Landers DM. A meta-analytic review of aerobic fitness and reactivity to psychosocial stressors. *Med Sci Sports Exerc.* 1987;19(5):S114-20.
114. Jackson EM, Dishman RK. Cardiorespiratory fitness and laboratory stress: a meta-regression analysis. *Psychophysiology.* 2006;43(1):57-72.
115. Chafin S, Christenfeld N, Gerin W. Improving cardiovascular recovery from stress with brief poststress exercise. *Health Psychol.* 2008;27(Suppl 1):S64-72.
116. Jamieson J, Flood K, Lavoie N. Physical fitness and heart-rate recovery from stress. *Can J Behav Sci.* 1994;26(4):566-77.

117. WHO: World Health Statistics 2018. https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2018/en/.
118. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104(22):2746-53.
119. Hu FB, Willett WC, Li T, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2694-703.
120. Myers J, Kaykha A, George S, Abella J, Zaheer N, Lear S, et al. Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men. *Am J Med*. 2004;117(12):912-918.
121. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *American College of Sports Medicine*. 2011;43(7):1334-59.
122. Barengo NC, Hu G, Lakka TA, Pekkarinen H, Nissinen A, Tuomilehto J. Low physical activity as a predictor for total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women in Finland. *Eur Heart J*. 2001;25(24):2204-11.
123. Swift DL, Lavie CJ, Johannsen NM, Arena R, Earnest CP, O'Keefe JH, et al. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training in primary and secondary coronary prevention. *Circ J*. 2013;77(2):281-92.
124. Pedersen BK. Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(7):383-92.
125. Medrano M, Arenaza L, Migueles JH, Rodríguez-Vigil B, Ruiz JR, Labayen I. Associations of physical activity and fitness with hepatic steatosis, liver enzymes, and insulin resistance in children with overweight/obesity. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(4):565-74.
126. Hou ZX, Zhang Y, Gao F. Cardiovascular protection and mechanisms of actions of aerobic exercise. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*. 2014;45(4):267-70.
127. Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, Kelley D, Moyna N, Pescatello L. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33(6 Suppl):S438–S445.
128. Collier SR, Kanaley JA, Carhart R Jr, Frechette V, Tobin MM, Hall AK, et al. Effect of 4 weeks of aerobic or resistance exercise training on arterial stiffness, blood flow and BP in pre- and stage-1 hypertensives. *J Hum Hypertens*. 2008;22(10):678-86.
129. Stamler J, Rose G, Stamler R, Elliott P, Dyer A, Marmot M. INTERSALT study findings. Public health and medical care implications. *Hypertension*. 1989;14:570-77.
130. Yang J, Cao RY, Gao R, Mi Q, Dai Q, Zhu F. Physical Exercise Is a Potential "Medicine" for Atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;999:269-86.
131. Thompson PD. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23(8):1319-21.
132. Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2019;11(7):1652.
133. Bassuk SS, Manson JE. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol*. 2005;99(3):1193–1204

134. Swain DP, Franklin BA. Comparison of cardioprotective benefits of vigorous versus moderate intensity aerobic exercise. *Am J Cardiol.*2006;97(1):141-7.
135. DiPietro L, Dziura J, Yeckel CW, Neufer PD. Exercise and improved insulin sensitivity in older women: evidence of the enduring benefits of higher intensity training. *J Appl Physiol.* 2006;100(1):142-9.
136. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(3):311-21.
137. Chamberlain JJ, Doyle-Delgado K, Peterson L, Skolnik N. Diabetes Technology: Review of the 2019 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med.* 2019;171(6):415-20.
138. Kirwan JP, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med.* 2017;84 (7 Suppl 1):S15-S21.
139. Aune D, Norat T, Leitzmann M, Tonstad S, Vatten LJ. Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2015;30(7):529-42.
140. Mohan V, Cooper ME, Matthews DR, Khunti K. The Standard of Care in Type 2 Diabetes: Re-evaluating the Treatment Paradigm. *Diabetes Ther.* 2019;10(Suppl 1):1-13.
141. Armstrong MJ, Sigal RJ. Exercise as Medicine: Key Concepts in Discussing Physical Activity with Patients who have Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes.* 2015; 39(5):S129-33.
142. Rossen J, Yngve A, Hagströmer M, Brismar K, Ainsworth BE, Iskull C, et al. Physical activity promotion in the primary care setting in pre- and type 2 diabetes - the Sophia step study, an RCT. *BMC Public Health.* 2015;15:647.
143. Quílez Llopiz P, Reig García-Galbis M. Glycemic control through physical exercise in type 2 diabetes systematic review. *Nutr Hosp.* 2015;31(4):1465-72.
144. Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2014;44(4):487-99.
145. Teo SYM, Kanaley JA, Guelfi KJ, Marston KJ, Fairchild TJ. The Effect of Exercise Timing on Glycemic Control: A Randomized Clinical Trial. *Med Sci Sports Exerc.* 2020;52(2):323-34.
146. Akinci B, Yeldan I, Celik S, Satman I. Physical Activity Indicators, Metabolic Biomarkers, and Comorbidity in Type 2 Diabetes. *Res Q Exerc Sport.*2019;90(4):690-8.
147. Balducci S, Sacchetti M, Haxhi J, Orlando G, D'Errico V, Fallucca S, Menini S, Pugliese G. Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30 Suppl 1:13-23.
148. Poblete-Aro C, Russell-Guzmán J, Parra P, Soto-Muñoz M, Villegas-González B, Cofré-Bolados C, Herrera-Valenzuela T. Exercise and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Rev Med Chil.* 2018;146(3):362-72.
149. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2065-79.
150. Hordern MD, Dunstan DW, Prins JB, Baker MK, Singh MAF, Coombes JS. Exercise prescription for patients with type 2 diabetes and pre-diabetes: a position statement from Exercise and Sport Science Australia. *J Sci Med Sport.* 2012;15(1):25-31.

151. Rezende RE, Duarte S, Stefano JT, et al. Randomized clinical trial: benefits of aerobic physical activity for 24 weeks in postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Menopause*. 2016;23(8):876-883.
152. Elizondo-Montemayor L, Gonzalez-Gil AM, Tamez-Rivera O, et al. Association between irisin, hs-CRP, and metabolic status in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus. *Mediat Inflamm*. 2019;2019: 6737318.
153. Sung K, Bae S. Effects of a regular walking exercise program on behavioral and biochemical aspects in elderly people with type II diabetes. *Nurs Health Sci*. 2012;14(4):438-445.
154. Penko AL, Barkley JE, Koop MM, Alberts JL. Borg scale is valid for ratings of perceived exertion for individuals with Parkinson's disease. *Int J Exer Sci*. 2017;10(1):76.
155. Haddad M, Stylianides G, Djaoui L, Dellal A, Chamari K. Session-RPE method for training load monitoring: validity, ecological usefulness, and influencing factors. *Front Neurosci*. 2017;11:612.
156. Mynarski W, Cholewa J, Rozpara M, Borek Z, Strojek K, Nawrocka A. Recommendations for health-enhancing physical activities in type 2 diabetes patients. *J Phys Ther Sci*. 2015;27(8):2419-22.
157. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods* 2007;39:175-91.
158. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States, 2014. US Department of Health and Human Services; 2014.
159. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 94:311–321.
160. Korner J, Bessler M, Cirilo LJ, et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:359–365.
161. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. for the STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—3-year outcomes. *N Engl J Med*. 2014;370:2002–2013.
162. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366:1567–1576.
163. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. for the Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:145–154.
164. Tipton CM. The history of “Exercise Is Medicine” in ancient civilizations. *Adv Physiol Educ*. 2014;38:109–117.
165. Kadoglou NPE, Iliadis F, Angelopoulou N, et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:837–843.
166. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006;29:1433–1438.
167. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. for the American College of Sports Medicine. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:1334–1359.

168. Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2003;46:1071–1081.
169. Kirwan JP, Solomon TPJ, Wojta DM, Staten MA, Holloszy JO. Effects of 7 days of exercise training on insulin sensitivity and responsiveness in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297:E151–E156.
170. Winnick JJ, Sherman WM, Habash DL, et al. Short-term aerobic exercise training in obese humans with type 2 diabetes mellitus improves whole-body insulin sensitivity through gains in peripheral, not hepatic insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:771–778.
171. King DS, Baldus PJ, Sharp RL, Kesl LD, Feltmeyer TL, Riddle MS. Time course for exercise-induced alterations in insulin action and glucose tolerance in middle-aged people. *J Appl Physiol (1985)* 1995;78:17–22.
172. Kirwan JP, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med*. 2017;84 (7 Suppl 1):S15-S21.
173. Zanuso S, Jimenez A, Pugliese G, Corigliano G, Balducci S. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. *Acta Diabetol*. 2010;47(1):15-22.
174. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356(24):2457–2471.
175. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, Atreja A, Zimmerman RS. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol*. 2009 Jun;46(2):145-54.
176. U.S. Department of Health and Human Services. Physical activity and health: a report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic disease Prevention and Health Promotion, Atlanta; 1996.
177. Boule` NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. 2001; *JAMA* 286:1218–1227.
178. Mourier A, Gautier JF, De Kerviler E. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino acid supplements. *Diabetes Care* 1997; 20:385– 391.
179. O'Donovan G, Kearney EM, Nevill AM, Woolf-May K, Bird SR The effects of 24 weeks of moderate- or high-intensity exercise on insulin resistance. *Eur J Appl Physiol* 2005; 95(5–6):522– 528.
180. Coker R, Hays NP, Williams RH, Brown AD, Freeling SA, Kortebein PM, Sullivan DH, Starling RD, Williams JE. Exercise-induced changes in insulin action and glycogen metabolism in elderly adults. *Med Sci Sport Exerc* 2006; 38:433–438.
181. Dipietro L, Dziura L, Yeckel CW, Darrel Neuffer P. Exercise and improved insulin sensitivity in older women: evidence of the enduring benefits of higher intensity training. *J Appl Physiol* 2006; 100:142–149.
182. Gill JMR. Physical activity, cardiorespiratory fitness and insulin resistance: a short update. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18:47–52.
183. Honkola A, Forsen T, Eriksson J. Resistance training improves the metabolic profile in individuals with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 1997; 34:245–248.

184. Eriksson J, Taimela S, Eriksson K, Parviainen S, Peltonen J, Kujala U. Resistance training in treatment of non-insulindependent diabetes mellitus. *Int J Sports Med* 1997; 18:242–246.
185. Dunstan DW, Puddey IB, Beilin LJ, Burke V, Morton AR, Stanton KG. Effects of a short-term circuit weight training program on glycaemic control in NIDDM. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40:53–61.
186. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, De Courten M, Shaw J, Zimmet P. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:729–1736.
187. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, Roubenoff R, Tucker KL, Nelson ME. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:2335–2341.
188. Baldi JC, Snowling N. Resistance training improves glycaemic control in obese type 2 diabetic man. *Int J Sports Med* 2003; 24:419–423.
189. Miller WJ, Sherman WM, Ivy JL. Effect of strength training on glucose tolerance and post-glucose insulin response. *Med Sci Sports Exerc* 184; 16:539–543.
190. Miller JP, Pratley RE, Goldberg AP et al. Strength training increases insulin action in healthy 50–65 year old men. *J Appl Physiol* 1994; 77:1122–1127.
191. Ishii T, Yamakita T, Sato T, Tanaka S, Fujii S. Resistance training improves insulin sensitivity in NIDDM subjects without altering maximal oxygen uptake. *Diabetes Care* 1998; 21:1353–1355.
192. Holten MK, Zacho M, Gaster M, Jueal C, Wojtaszewsky JF, Dela F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signalling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53:294–305.
193. Yaspelkis BB. Resistance training improves insulin signaling and action in skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev* 1996; 34(1):42–46.
194. Eves NE, Plotnikoff RC. Resistance training and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1933–1941.
195. Maiorana A, O’Driscoll G, Cheetham C, Dembo L, Stanton K, Goodman C, Taylor R, Green D. The effect of combined aerobic and resistance exercise on vascular function in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:860–866.
196. Balducci S, Leonetti F, Di Mario U, Fallucca F. Is a longterm aerobic plus resistance training program feasible for and effective on metabolic profiles in type 2 diabetic patients? *Diabetes Care* 2004; 27:841–842.
197. Tokmakidis SP, Zois CE, Volaklis KA, Kotsa K, Touvra AM. The effects of a combined strength and aerobic exercise program on glucose control and insulin action in women with type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol* 2004; 92:437–442.
198. Cuff DJ, Meneilly GS, Martin A, Ignaszewsky A, Tildesley HD, Frolich JJ. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2977–2982.
199. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, Wells GA, Prud’homme D, Fortier M, Reid RD, Tulloch H, Coyle H, Phillips P, Jennings A, Jaffey J. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in Type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2007; 147:357–369.
200. Mitranun W, Deerochanawong C, Tanaka H, Suksom D. Continuous vs interval training on glycemic control and macro-and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients. *Scand J Med Sci Sports*. 2014;24(2):e69-e76. doi: 10.1111/sms.12112.

201. Goldhaber-Fiebert JD, Goldhaber-Fiebert SN, Tristán ML, Nathan DM. Randomized controlled community-based nutrition and exercise intervention improves glycemia and cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients in rural Costa Rica. *Diabetes Care*. 2003;26(1):24-29. doi: 10.2337/diacare.26.1.24.
202. Negri C, Bacchi E, Morgante S, et al. Supervised walking groups to increase physical activity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2333-2335. doi: 10.2337/dc10-0877.
203. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(6):837-843.
204. Ghalandari K, Shabani M, Khajehlandi A, Mohammadi A. Effect of aerobic training with silymarin consumption on glycemic indices and liver enzymes in men with type 2 diabetes. *Arch Physiol Biochem*. 2020:1-6.
205. Krook A, Wallberg-Henriksson H, Zierath JR. Sending the signal: molecular mechanisms regulating glucose uptake. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(7):1212-1217.
206. Arora E, Shenoy S, Sandhu J. Effects of resistance training on metabolic profile of adults with type 2 diabetes. *Indian J Med Res*. 2009;129(5):515.
207. Couillard C, Després J-P, Lamarche B, et al. Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(7):1226-1232.
208. Kodama S, Tanaka S, Saito K, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(10):999-1008.
209. Smart N, King N, McFarlane JR, Graham P, Dieberg G. Effect of exercise training on liver function in adults who are overweight or exhibit fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(13):834-843.
210. Lavoie J-M, Gauthier M-S. Regulation of fat metabolism in the liver: link to non-alcoholic hepatic steatosis and impact of physical exercise. *Cell Mol Life Sci*. 2006;63(12):1393-1409.
211. Cheng S, Ge J, Zhao C, et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver-disease: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-11.
212. Al-Jiffri O, Al-Sharif F, El-Kader S, Ashmawy E. Weight reduction improves markers of hepatic function and insulin resistance in type-2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver. *Afr Health Sci*. 2013;13(3):667-672.
213. Prochaska M, Taylor EN, Curhan G. Menopause and risk of kidney stones. *J Urol*. 2018;200(4):823-828.
214. Youssef MK, Philips MV. Effect of exercise in patients with diabetic kidney disease. *Int J Ther Rehabil*. 2016;23(10):472-479.
215. Sikiru L, Okoye G. Therapeutic effect of continuous exercise training program on serum creatinine concentration in men with hypertension: a randomized controlled trial. *Ghana Med J*. 2014;48(3):135-142.
216. Zoppini G, Targher G, Zamboni C, et al. Effects of moderate-intensity exercise training on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in older patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(8):543-549.
217. Martínez R, Kapravelou G, López-Chaves C, et al. Aerobic interval exercise improves renal functionality and affects mineral metabolism in obese Zucker rats. *Am J Physiol-Renal Physiol*. 2019;316(1):F90-F100.

218. Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest.* 2017;47(8):600-611.
219. Swift DL, Johannsen NM, Earnest CP, Blair SN, Church TS. The effect of exercise training modality on C-reactive protein in Type-2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(6):1028.
220. Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2019;11(3):45-63.
221. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol.* 2019;70(6).
222. Dos Santos JM, Tewari S, Mendes RH. The Role of Oxidative Stress in the Development of Diabetes Mellitus and Its Complications. *J Diabetes Res.* 2019;2019:4189813.
223. Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. *Saudi Pharm J.* 2016;24(5):547-553.
224. Ma X, Chen Z, Wang L, Wang G, Wang Z, Dong X, Wen B, Zhang Z. The Pathogenesis of Diabetes Mellitus by Oxidative Stress and Inflammation: Its Inhibition by Berberine. *Front Pharmacol.* 2018;9:782.
225. Poblete-Aro C, Russell-Guzmán J, Parra P, Soto-Muñoz M, Villegas-González B, Cofré-Bolados C, Herrera-Valenzuela T. Exercise and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Rev Med Chil.* 2018;146(3):362-372.
226. Kostić N, Caparević Z, Marina D, Ilić S, Radojković J, Cosić Z, Bakić-Celić V. Clinical evaluation of oxidative stress in patients with diabetes mellitus type II - impact of acute exercise. *Vojnosanit Pregl.* 2009;66(6):459-64.

8. Прилог

8.1 КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

Редни број - РБ:

Идентификациони број - ИБР:

Тип документације - ТД: Монографска публикација

Тип записа - ТЗ: Текстуални штампани материјал

Врста рада - ВР: Докторска дисертација

Аутор - АУ: Александар Антонијевић

Ментор/коментор - МН: Проф. др Владимир Живковић

Наслов рада - НР: Утицај физичке активности на антропометријске, кардиоваскуларне, метаболичке и биохемијске параметре код пацијената са дијабетес мелитусом типа 2

Језик публикације - ЈП: српски/ћирилица

Језик извода - ЈИ: српски/енглески

Земља публикавања - ЗП: Србија

Уже географско подручје - УГП: Централна Србија

Година - ГО: 2022.

Издавач - ИЗ: Ауторски репринт

Место и адреса - МС: 34000 Крагујевац, Светозара Марковића 69

Физички опис рада - ФО: 91 страна, 1 слика, 21 табела, 25 графика

Научна област - НО: Медицина

Научна дисциплина - ДИ: Превентивна медицина

Предметна одредница / кључне речи - ПО: физичка активност, дијабетес мелитус типа 2, гликемија, липидни профил, оксидациони стрес

УДК:

Чува се - ЧУ: У библиотеци Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Важна напомена - МН:

Извод:

ИД

Иако је познато да редовна физичка активност смањује учесталост и озбиљност компликација шећерне болести, поставља се кључно питање типа, интензитета и трајања физичке активности која може да оствари овакве позитивне исходе? Будући да на поменуто питање још увек нема јединственог одговора (нарочито у нашој земљи) и да су доступни подаци неусаглашени, сматрали смо да би било од интереса да се спроведе истраживање које би испитало ефекте шестомесечног програма аеробног тренинга на клиничку слику особа са дијабетес мелитусом типа 2.

Испитивање утицаја структурисаног програма физичке активности у трајању од 6 месеци на антропометријске, кардиоваскуларне, метаболичке и биохемијске параметре код пацијената са дијабетес мелитусом типа 2.

Истраживање је обухватило групу од 200 испитаника - 40 контролних и 160 пацијената оболелих од дијабетес мелитуса типа 2 (оба пола, старости од 30 – 60 година) који су лечени у Саветовалишту за дијабетес при специјалистичкој ординацији опште медицине организационе јединице Дома здравља Пожега. Поред контролне групе, испитаници су били сврстани у 5 група у зависности од типа фармаколошке терапије (инсулин или орални антидијабетици) и примене аеробне физичке активности типа брзог хода током 6 месеци. Првог дана отпочињања тренажног протокола (пре физичке активности) и након 6 месеци свим испитаницима су праћени следећи параметри: индекс телесне масе - ВМІ, гликолизирани хемоглобин - НbА1С, гликемија и инсулинемија наше, артеријски крвни притисак, биохемијски маркери крви (липидни профил, ензими јетре, бубрежни показатељи и запаљенски маркери) и параметри оксидационог стреса. Аеробна активност је била умереног интензитета, што одговара 40-60% максималне потрошње кисеоника (за већину људи са дијабетесом тип 2, брзо ходање је вежбање умереног интензитета).

Шестомесечни програм тренинга може се довести у везу са значајнијом редукцијом хипертензије, ефикаснијом контролом гликемије и бољим липидним профилем у односу на фармаколошку терапију дијабетеса 2, што доприноси значајнијем смањењу укупног кардиоваскуларног ризика код ових пацијената. Осим тога, примена аеробног вида физичке активности код наших испитаника се повезује са бољим оксидационим статусом, што доприноси мањем ризику од развоја микро и макро компликација шећерне болести типа 2.

Датум прихватања теме од стране ННВ:

22.01.2020.

ДП

Датум одбране:

ДО

Чланови комисије:

КО

1. Проф. др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник;
2. Доц. др Јована Јоксимовић Јовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан;
3. Проф. др Драган Радовановић, редовни професор Факултета физичке културе и спорта Универзитета у Нишу за ужу научну област Физиологија, члан.

8.2. KEY WORDS DOCUMENTATION

**UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC**

Accession number - ANO:

Identification number - INO:

Documentation type - DT: Monographic publication

Type of record - TR: Printed textual material

Contents code - CC: PhD Thesis

Author - AU: Aleksandar Antonijevic

Menthor/co-mentor - MN: Assoc. prof. Vladimir Zivkovic

Title - TI: The effects of physical activity on anthropometric, cardiovascular, metabolic and biochemical parameters in patients with type 2 diabetes mellitus

Language of text - LT: Serbian (cyrilic)

Language of abstract: Serbian/English

Country of publication - CP: Republic of Serbia

Locality of publication - LP: Central Serbia

Publication year - PY: 2022.

Publisher - PU: Author`s reprint

Publication place - PP: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Street Svetozara Markovica 69, 34000 Kragujevac

Physical description - PD: 91 pages, 1 image, 21 tables, 25 graphs

Scientific field - SF: Medicine

Scientific discipline - SD: Preventive medicine

Subject/key words - SKW: physical activity, type 2 diabetes mellitus, glycemia, lipid profile, oxidative stress

UDC:

Holding data: Library of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Republic of Serbia

Note - N:

Abstract:
AB

Although regular physical activity is known to reduce the frequency and severity of diabetes complications, the key question is the type, intensity and duration of physical activity that can achieve such positive outcomes? Since there is still almost no answer to this question (especially in our country) and the available data are inconsistent, we thought it would be interesting to conduct a study to examine the effects of a six-month aerobic training program on the clinical picture of people with diabetes mellitus 2.

Investigation of the impact of a structured physical activity program lasting 6 months on anthropometric, cardiovascular, metabolic and biochemical parameters in patients with type 2 diabetes mellitus.

The study included a group of 200 subjects - 40 control and 160 patients with type 2 diabetes mellitus (both sexes, aged 30-60 years) who were treated at the Diabetes Counseling Center at the specialist general practice of the Pozega health center. In addition to the control group, the subjects were classified into 5 groups depending on the type of pharmacological therapy (insulin or oral antidiabetics) and the use of aerobic physical activity of the walking type for 6 months. On the first day of starting the training protocol (before physical activity) and after 6 months, all subjects were monitored for the following parameters: body mass index - BMI, glycosylated hemoglobin - HbA1C, fasting blood glucose and insulinemia, arterial blood pressure, biochemical blood markers, lipid profile, liver enzymes, renal indicators and inflammatory markers) and oxidative stress parameters. Aerobic activity was of moderate intensity, which corresponds to 40-60% of maximum oxygen consumption (for most people with type 2 diabetes, brisk walking is exercise of moderate intensity).

A six-month training program can be associated with a significant reduction in hypertension, more effective glycemic control and a better lipid profile compared to the pharmacological therapy of diabetes 2, which contributes to a significant reduction in overall cardiovascular risk in these patients. In addition, the use of aerobic physical activity in our subjects was associated with better oxidative status, which contributes to a lower risk of developing micro and macro complications of type 2 diabetes.

Accepted by the Scientific Board on:
ASB

22.01.2020.

Defended on:
DE

Thesis defended board
(Degree/name/surname/title/faculty)
DB

1. Prof. dr Aleksandar Djukic, Full professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Pathological physiology, president;
2. Prof. dr Jovana Joksimovic Jovic, Assistant Professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Physiology, member;
3. Prof. dr Dragan Radovanovic, Full professor at the Faculty of physical culture and sport, University of Nis, Physiology, member.

БИОГРАФИЈА

1. Лични подаци

Име и презиме: Александар Антонијевић

Датум и место рођења: 12.03.1960. године, Пожега, Република Србија

Адреса: Краља Петра 2, 31210 Пожега

Телефон: 062/287630

2. образовање

- Гимназија Пожега

- Медицински факултет Универзитета у Београду

- Специјалистичке студије из опште медицине

- Магистеријум мултидисциплинарних научних области Универзитета у Београду

- Примаријат из опште медицине

3. Познавање страних језика

- Енглески (виши ниво)

Радно искуство

- 1986. година - Медицински центар Пожега

- 2011. година - в.д начелник службе физикалне медицине и рехабилитације Дома здравља Пожега.

- 2012. година - начелник опште медицине - службе за заштиту одраслог становништва и заменик директора Дома здравља Пожега.

- 2016-2018. година - в.д директор Дома здравља Пожега.

- 2017. година - до данас - начелник поливалентне патронажне службе са центром за превентивне активности и саветовалиште за дијабетес Дома здравља Пожега.

БИБЛИОГРАФИЈА

1. **Antonijevic A**, Stojanovic E, Jevtic A, Zivkovic V, Bolevich S, Jakovljevic V. The effect of a 6-month walking program on biochemical parameters in sedentary adults with type 2 diabetes mellitus. *Nagoya J Med Sci* 2022; 84 (3).
2. **Antonijevic A**, Bradic J, Zivkovic V. Exercise treadmill test in patients with diabetes mellitus type 2. *Ser J Exp Clin Res* 2017; 1-1.
3. Vranes M, **Antonijevic A**, Djurovic Z, Savic M. Plasma exchange in the treatment of relapsing multiple sclerosis: case report. *Ser J Exp Clin Res* 2021. DOI: 10.2478/sjecr-2021-0054.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, АЛЕКСАНДАР АПОНИЈЕВИЋ, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

УТИЦАЈ ФИЗИЧКЕ АКТИВНОСТИ НА АНТРОПОМЕТРИЈСКЕ, КАРДИОВАЖИТУМРИЈЕ НЕПРЖЕМИЧКЕ И БИОХЕМИЈСКЕ ПАРАМЕТРЕ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ДИЈАБЕТЕС МЕНИЈУСОМ ТИПА 2

која је одбрањена на ФАКУЛТЕТУ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА Универзитета у Крагујевцу представља оригинално ауторско дело настало као резултат сопственог истраживачког рада.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам једини аутор наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији нисам извршио/ла повреду ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

у Крагујевцу, 09.03.2022. године,


потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, АЛЕКСАНДАР АНТОНИЈЕВИЋ,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

УТИЦАЈ ФИЗИЧКЕ АКТИВНОСТИ НА АНТРОПОМЕТРИЈСКЕ ПАРАМЕТРЕ, НЕРАТНОСТИ И ЕНДОКРИНСКЕ ПАРАМЕТРЕ КОС ПАЦИЈЕНАТА СА ДИЈАБЕТЕС
КАНТИКОМ ТИПА 2

која је одбрањена на ФАКУЛТЕТУ НЕЛАНЧНИХ НАУКА
Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

у Кратком, 0303 2022. године,


потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: [http://creativecommons.org/rs/](http://creativecommons.org.rs/)