

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
МАСТЕР ИСХРАНЕ И СУПЛЕМЕНТАЦИЈЕ



МАСТЕР РАД

**ИСХРАНА И ИНСУЛИНСКА РЕЗИСТЕНЦИЈА: ИЗАЗОВИ И
ПРЕПОРУКЕ**

Ментор:
проф. др Владимир Живковић

Студент:
Јелена Вуловић

Крагујевац, 2025.

Сажетак

Инсулинска резистенција је метаболички поремећај у којем ћелије организма губе осетљивост на инсулин, што може довести до развоја дијабетеса типа 2 и других метаболичких поремећаја. Овај поремећај постаје све учесталији у савременом друштву, углавном због фактора као што су нездрава исхрана, недостатак физичке активности и гојазност. Комплексност инсулинске резистенције огледа се у њеној способности да постепено погоршава метаболичке функције, због чега је рано препознавање и свеобухватан приступ лечењу од кључне важности. Један од основних приступа лечењу инсулинске резистенције је адекватна исхрана, која може значајно побољшати инсулинску осетљивост и смањити ризик од даљих компликација. Препоруке за пацијенте обухватају промену животних навика и примену уравнотежене исхране, богате влакнима и здравим мастима, уз минималан унос простих шећера и засићених масти. Смернице истичу значај уноса сложених угљених хидрата који се спорије варе и помажу стабилизацији нивоа глукозе у крви, као и замене засићених масти здравим незасићеним мастима. Такође, препоручује се унос протеина из нискокалоричних извора, као што су риба, пилетина, ћуретина, јаја и биљни протеини, како би се побољшала инсулинска осетљивост. Поред избора правих намирница, кључно је и усвајање правилног распореда уноса калорија током дана, са посебним фокусом на доручак који треба да садржи сложене угљене хидрате, протеине и здраве масти. Литературни подаци истичу значај промена у животном стилу, које укључују правилну исхрану, физичку активност и управљање стресом. Превенција и контрола овог стања, уз подршку здравствених радника, могу значајно побољшати квалитет живота пацијената и смањити оптерећење здравственог система.

Кључне речи: инсулинска резистенција; исхрана; препоруке.

Abstract

Insulin resistance is a metabolic disorder in which the body's cells lose sensitivity to insulin, potentially leading to the development of type 2 diabetes and other metabolic diseases. This disorder is becoming increasingly common in modern society, primarily due to factors such as poor diet, lack of physical activity, and obesity. The complexity of insulin resistance lies in its ability to gradually worsen metabolic functions, making early detection and a comprehensive approach to treatment essential. One of the primary approaches to treating insulin resistance is proper nutrition, which can significantly improve insulin sensitivity and reduce the risk of further complications. Recommendations for patients include lifestyle changes and the implementation of a balanced diet rich in fiber and healthy fats, with minimal intake of simple sugars and saturated fats. Guidelines emphasize the importance of consuming complex carbohydrates that are digested more slowly and help stabilize blood sugar levels, as well as replacing saturated fats with healthy unsaturated fats. Additionally, it is recommended to intake proteins from low-calorie sources, such as fish, chicken, turkey, eggs, and plant-based proteins, in order to improve insulin sensitivity. In addition to choosing the right foods, it is crucial to adopt a proper calorie intake schedule throughout the day, with particular emphasis on breakfast, which should contain complex carbohydrates, proteins, and healthy fats. Literature highlights the importance of lifestyle changes, including proper nutrition, physical activity, and stress management. Prevention and control of this condition, with support from healthcare professionals, can significantly improve patients' quality of life and reduce the burden on the healthcare system.

Keywords: insulin resistance; nutrition; recommendations.

Садржај

1. УВОД.....	1
1.1. Инсулинска резистенција.....	2
1.1.1. Дефиниција.....	2
1.1.2. Етиологија.....	4
1.1.3. Епидемиологија.....	5
1.1.4. Патофизиологија.....	6
1.1.5. Клиничка слика инсулинске резистенције.....	8
1.1.6. Дијагностика инсулинске резистенције.....	9
1.1.7. Превенција инсулинске резистенције.....	12
1.1.8. Лечење инсулинске резистенције.....	14
2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА.....	23
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	25
4. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ.....	27
4.1. УЛОГА ИСХРАНЕ У РАЗВОЈУ И ПРОГРЕСИЈИ ИНСУЛИНСКЕ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ.....	28
4.1.1. Утицај угљених хидрата на инсулинску резистенцију.....	28
4.1.2. Утицај масти на инсулинску резистенцију.....	31
4.1.3. Утицај протеина на инсулинску резистенцију.....	33
4.1.4. Улога воћа и поврћа у инсулинској резистенцији.....	36
4.2. НУТРИЦИОНИСТИЧКИ ПРИСТУПИ У ПОБОЉШАЊУ ИНСУЛИНСКЕ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ.....	37
4.2.1. Медитеранска дијета.....	38
4.2.2. Дијета са ниским уделом угљених хидрата.....	39
4.2.3. Утицај учесталости obroка, калоријске вредности и гликемијског индекса на побољшање инсулинске резистенције.....	40
4.2.4. Додаци исхрани.....	42
4.3. ПРЕНАТАЛНА И ИСХРАНА У ДЕТИЊСТВУ – УТИЦАЈ НА РАЗВОЈ ИНСУЛИНСКЕ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ.....	43
4.3.1. Рана исхрана и метаболички поремећаји.....	44
4.3.2. Утицај мајчине исхране на развој инсулинске резистенције.....	44
4.3.3. Утицај дојења и исхране током лактације на развој инсулинске резистенције и метаболичке поремећаје.....	45
4.4. ПРАКТИЧНЕ СМЕРНИЦЕ У ИСХРАНИ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ИНСУЛИНСКОМ РЕЗИСТЕНЦИЈОМ.....	47

4.4.1. Препоруке у погледу избора угљених хидрата, масти и протеина	47
4.4.2. Препоруке у погледу учесталости оброка.....	48
4.4.3. Препоруке у погледу уноса калцијума и витамина Д.....	48
5. ЗАКЉУЧАК	49
6. ЛИТЕРАТУРА.....	51

1.УВОД

1.1.Инсулинска резистенција

1.1.1.Дефиниција

Инсулинска резистенција је стање у којем циљна ткива, јетра, мишићи и масно ткиво, губе способност да одговоре на нормалне или чак повишене концентрације инсулина. Инсулин је хормон који омогућава унос глукозе из крви у ћелије, где се користи као извор енергије. Када дође до инсулинске резистенције, глукоза се не транспортује ефикасно у ћелије, што повећава ниво глукозе у крви и ово стање се означава као хипергликемија. Као одговор на хипергликемију, панкреас повећава производњу инсулина како би покушао да превазиђе овај проблем и одржи нормалан ниво глукозе у крви, што може довести до стања познатог као хиперинсулинемија (1-3).

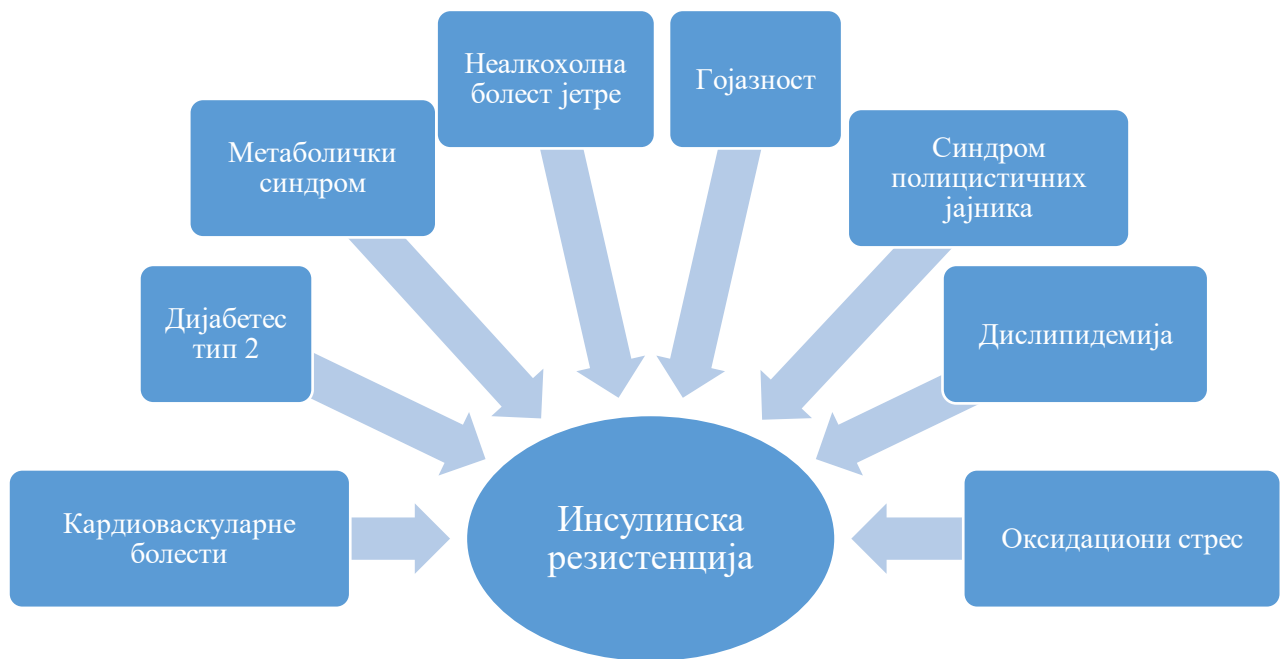
Један од кључних фактора који доводе до инсулинске резистенције је прекомерна телесна тежина, нарочито накупљање масти у пределу трбуха, која утиче на функционисање инсулинских рецептора у различитим ткивима (4).



Фигура 1. Инсулинска резистенција

Дугорочно, инсулинска резистенција може довести до озбиљних здравствених проблема као што су:

- метаболички синдром,
- дијабетес тип 2,
- кардиоваскуларне болести,
- неалкохолна болест јетре,
- други поремећаји (4-6).



Фигура 2. Обољења која су повезана са инсулинском резистенцијом

Метаболичке последице инсулинске резистенције укључују:

- хипергликемију,
- хипертензију,
- дислипидемију,
- повишен ниво мокраћне киселине,
- повишене проинфламаторне маркере,
- прокоагулантна стања.

Ове промене погодују развоју разних хроничних болести. На пример, високи нивои инсулина могу допринети повећању телесне масе, јер инсулин испољава анаболичко деловање на масне ћелије, што може довести до додатног повећања телесне масе (4-6).

1.1.2 Етиологија

Сматра се да комбинација генетских фактора и фактора спољне средине који су приказани у **Табели 1** доприносе развоју инсулинске резистенције (7).

Табела 1. Фактори који доприносе развоју инсулинске резистенције

Генетски фактори	Спољни фактори
Миотонична дистрофија	Повећане висцералне масти
Атаксија-телангиектазија	Процес старења
Вернеров синдром	Физичка неактивност
Синдром полицистичних јајника	Неадекватна исхрана
Липодистрофија	Лекови
Алстромов синдром	Липотоксичност

Инсулинска резистенција може бити узрокована комбинацијом претходно наведених фактора као што су повећање висцеларних масти, старење, физичка неактивност, неадекватна исхрана, употреба одређених лекова итд. Наиме, повећана висцерална масноћа, која подразумева таложење масти унутар абдоминалне шупљине, као и ектопично таложење масти, играју кључну улогу у развоју инсулинске резистенције. Такође, старији људи често показују смањену осетљивост на инсулин, јер са годинама долази до промене у метаболизму и смањења ефикасности инсулина. Недостатак физичке активности и неадекватна исхрана, посебно исхрана богата рафинисаним угљеним хидратима и нездравим мастима, додатно доприносе развоју овог стања (8, 9).

Употреба појединих лекова може нарушити метаболизам глукозе или допринети развоју инсулинске резистенције. У наведене групе лекова убрајају се глукокортикоиди, антиадренергици, инхибитори протеазе, селективни инхибитори поновног преузимања серотонина, атипични антипсихотици. Липотоксичност, која настаје као последица вишка

циркулишућих слободних масних киселина, може оштетити ћелије и погоршати инсулинску резистенцију.

Поред ових фактора, одређена генетска обољења могу бити повезана са повећаним ризиком за развој инсулинске резистенције. Миотонична дистрофија, на пример, доводи до миопатских проблема који могу утицати на метаболизам глукозе. Атаксија-телангиектазија и Вернеров синдром такође могу довести до поремећаја у ћелијским процесима и метаболичким путевима, што повећава ризик од инсулинске резистенције. Синдром полицистичних јајника често је повезан са хормонским дисбалансима који могу негативно утицати на осетљивост на инсулин. Липодистрофија, која подразумева абнормалну расподелу масти, може довести до метаболичких поремећаја и развоја инсулинске резистенције. Све ове факторе, како спољне средине, тако и генетске, треба разматрати као део комплексне патогенезе инсулинске резистенције, која је резултат интеракције између генетских и спољашњих фактора. Разумевање ових механизма и фактора ризика може бити кључно за развој нових терапеутских стратегија за превенцију и лечење инсулинске резистенције (8, 10).

1.1.3. Епидемиологија

Епидемиолошка процена инсулинске резистенције указује на значајну распрострањеност овог патолошког стања. На основу анализе података из Националног истраживања о здрављу и исхрани из 2003. године, утврђено је да инсулинска резистенција погађа око 22% одраслих у САД старијих од 20 година. Новија анализа података из 2021. године показала је да је 40% одраслих у САД у доби од 18 до 44 године имало инсулинску резистенцију, измерену кроз хомеостатски модел за процену инсулинске резистенције (НОМА-IR) индекс. Ова значајна преваленција није искључиво последица повећања телесне масе, већ је у значајној мери повезана и са другим факторима као што су хипертензија, дислипидемија и смањена физичка активност, који додатно погоршавају инсулинску осетљивост и доприносе развоју метаболичког синдрома (11).

Нагли пораст гојазности и дијабетеса типа 2 присутан је и у педијатријској популацији, али још увек нису успостављени прецизни дијагностички критеријуми за инсулинску резистенцију у овом узрасту. Ово указује на потребу за даљим истраживањима ради утврђивања тачних и стандардизованих критеријума који ће омогућити рану дијагнозу и интервенцију у детињству и адолесценцији. Поред тога, иако инсулинска резистенција погађа све расне и етничке групе, ограничени су подаци који се односе на разлике у преваленцији овог стања међу различитим популацијама. Ови недостаци у подацима указују на потребу за

додатним епидемиолошким истраживањима која ће омогућити детаљније упоређивање преваленције инсулинске резистенције на основу расних и етничких фактора, као и на боље разумевање њених патофизиолошких механизма (10).

1.1.4. Патофизиологија

Инсулинска резистенција је стање у којем циљна ткива, као што су скелетни мишићи, јетра и масно ткиво, постају мање осетљиви на деловање инсулина. Ово стање је посебно изражено у условима хроничног калоријског вишка, када се прекомерна количина глукозе и масти накупља у организму, што доводи до метаболичких промена које погоршавају функцију инсулина и повећавају развој озбиљних болести попут дијабетеса типа 2, кардиоваскуларних обољења и неалкохолне болести јетре. У наставку текста ће биће детаљно размотрени примарни механизми инсулинске резистенције у три кључна ткива: скелетним мишићима, јетри и масном ткиву (7).

1.1.4.1. Скелетни мишићи

Скелетни мишић представља главни резервоар за циркулишућу глукозу, одговоран за до 70% уноса глукозе у организам. У условима хроничног калоријског вишка, мишићно ткиво акумулира интрамиоцелуларне масне киселине, попут диацилглицерола, које сигнализирају енергетску експанзију унутар ћелија. Диацилглицерол активира протеин киназу С тета, што смањује сигнализацију инсулина у близини рецептора, смањујући ефикасност транслокације транспортера глукозе типа 4 (GLU4) на ћелијску мембрану. Као резултат тога, унос глукозе у мишиће је смањен, а вишак глукозе у крви преусмерава се ка јетри, где се даље метаболише или складишти као маст. Овај процес доприноси даљем повећању инсулинске резистенције у организму, јер прекомерни унос глукозе и масти изазивају накупљање липида у мишићним ћелијама, што омета нормалну функцију инсулина (7, 12).

1.1.4.2. Јетра

Јетра има кључну улогу у обради енергетских супстрата, укључујући паковање, рецикулацију, стварање масних киселина, као и производњу и складиштење глукозе. Када јетра постане инсулински резистентна, ове биохемијске функције су озбиљно нарушене, што води до значајних метаболичких последица. У случају да скелетни мишићи развију инсулинску резистенцију, вишак глукозе из крви преусмерава се у јетру. Када јетра детектује

вишак енергетског супстрата, нарочито у облику диацилглицерола, активира се сличан процес као и у мишићном ткиву.

Диацилглицерол у јетри активира протеин киназу C епсилон, што смањује инсулином посредовану сигнализацију. Због тога глукоза улази у хепатоците путем инсулин-независних путева, што подстиче стварање масних киселина из вишка глукозе. Ове масне киселине се могу складиштити у јетри или, у тежим случајевима, депонују се као ектопични липиди у висцералним органима, што додатно погоршава инсулинску резистенцију. Додатно, упалне промене узроковане имунолошком активацијом повећавају липолизу из масног ткива, што води до поновног естерификовања масних киселина у јетри и даљег повећања нивоа циркулишућих масних киселина и ектопичних липида. Такође, нормална инсулинска супресија глуконеогенезе у јетри је нарушена, што доводи до даљег стварања глукозе и погоршања хипергликемије (7, 12).

1.1.4.3. Масно ткиво

Масно ткиво, посебно висцерално, игра значајну улогу у развоју инсулинске резистенције. Истраживања су показала да је липолиза, процес разградње масти, веома осетљива на инсулин. У стању инсулинске резистенције у масном ткиву способност инсулина да инхибира липолизу је смањена, што доводи до повећања нивоа слободних масних киселина у крви. Повишени нивои слободних масних киселина директно утичу на метаболизам јетре и мишића, додатно погоршавајући инсулинску осетљивост у овим ткивима и доприносећи липотоксичности која изазива дисфункцију бета-ћелија панкреаса. Повећана концентрација слободних масних киселина у крви може изазвати оштећење инсулинских рецептора и смањење способности ткива да одговоре на инсулин, чиме се погоршава циклус инсулинске резистенције. Такође, повишени нивои слободних масних киселина доприносе повећаном акумулацији липида у јетри и мишићима, што даље погоршава стање и води ка развоју хроничних болести као што су дијабетес типа 2, неалкохолна болест јетре и кардиоваскуларна обољења (7, 12).

Табела 2. Механизми и последице инсулинске резистенције у различитим ткивима

Ткиво	Патолошке промене у инсулинској резистенцији	Последице
Скелетни мишићи	Мишићно ткиво акумулира интрамиоцелуларне масне киселине (диацилглицерол), што смањује ефикасност инсулинске сигнализације и смањује пренос глукозе у ћелије.	Смањен унос глукозе у мишиће, повећан ниво глукозе у крви, погоршање инсулинске резистенције.
Јетра	Вишак глукозе и диацилглицерола активирају протеин киназу C, што смањује инсулинску сигнализацију и стимулише стварање масних киселина.	Повећано складиштење масти у јетри, поремећена глуконеогенеза, погоршање хипергликемије и масна јетра.
Масно ткиво	Смањена способност инсулина да инхибира липолизу, што повећава ниво слободних масних киселина у крви и погоршава метаболизам у јетри и мишићима.	Повећано складиштење липида, оштећење инсулинских рецептора, погоршање инсулинске осетљивости.

1.1.5. Клиничка слика инсулинске резистенције

Клиничка слика инсулинске резистенције варира у зависности од историје пацијента, клиничког прегледа, као и других фактора, као што су трајање стања, ниво функције бета-ћелије и индивидуална склоност пацијента ка секундарним болестима које настају као последица инсулинске резистенције. Најчешће клиничке манифестације обухватају придружене болести и симптоме које су набројане у наставку текста (13).

Придружене болести и стања:

- Неалкохолна масна болест јетре
- Метаболички синдром
- Предијабетес или дијабетес тип 2
- Синдром полицистичних јајника
- Гојазност

- Микроваскуларне болести (ретинопатија, неуропатија, нефропатија)
- Макроваскуларне болести (мождани удар, периферна артеријска болест, коронарна артеријска болест)
- Хипертензија
- Хиперлипидемија
- Повећан обим струка, специфичан за пол и етничку припадност
- Симптоми синдрома полицистичних јајника (нерегуларни менструални циклуси, хирзутизам, акне, алопеција)
- Тип А и тип Б инсулинске резистенције



Фигура 3. Симптоми инсулинске резистенције.

1.1.6. Дијагностика инсулинске резистенције

Једна од најшире коришћених метода је НОМА-IR индекс, који се базира на нивоима глукозе и инсулина у крви након гладовања. Остале методе засноване на нивоу инсулина у крви укључују НОМА2, однос глукозе и инсулина (енгл. GIR, *Glucose Infusion Rate*) и Квантитативни индекс осетљивости на инсулин (енгл. QUICKI, *quantitative insulin sensitivity check index*) (14).

Остали заменски маркери укључују триглицериде, посебно у односу на ХДЛ (енгл. HDL, *high density lipoprotein*) холестерол. Пацијенти са предиабетесом и триглицеридима већим или једнаким 150 g/dL имају већу вероватноћу да развију инсулинску резистенцију. Однос триглицерида и ХДЛ холестерола повезан је са инсулинском резистенцијом код особа беле расе. Генерално, однос већи од 3.0 повезан је са инсулинском резистенцијом. Специфичније, однос већи од 3.5 код мушкараца и већи од 2.5 код жена указује на инсулинску резистенцију. Ове корелације се не примењују на особе црне расе (15, 16).

Дијагностичке смернице и употреба маркера инсулинске резистенције нису још увек у потпуности интегрисане у клиничке смернице. Због тога се присуство инсулинске резистенције обично претпоставља на основу клиничке слике. Метаболички синдром и синдром инсулинске резистенције сматрају се клиничким показатељима овог стања.

Критеријуми за метаболички синдром постоје у неколико верзија, а 2009. године је објављена заједничка научна изјава која је хармонизовала ове критеријуме (17). Метаболички синдром се дијагностикује присуством најмање три од следећих параметара:

- Обим струка већи од 80 cm код жена и 94 cm код мушкараца;
- Повећани триглицериди ($\geq 1,7$ mmol/L) или употреба лекова за лечење хипертриглицеридемије;
- Снижени ХДЛ холестерол ($< 1,04$ mmol/L);
- Повећани крвни притисак ($\geq 130/85$ mm Hg) или употреба антихипертензивних лекова;
- Повећани нивои глукозе наште ($\geq 5,6$ mmol/l) или употреба лекова за смањење глукозе.



Фигура 4. Одлике метаболичког синдрома

Амерички колегијум ендокринолога идентификовао је специфичне физиолошке абнормалности које повећавају ризик од синдрома инсулинске резистенције (18). Ове абнормалности укључују:

- Оштећену толеранцију на глукозу или оштећене нивое глукозе наше;
- Абнормалан метаболизам мокраћне киселине;
- Дислипидемију (повећани триглицериди, смањени ХДЛ-С или мали, густи ЛДЛ (енгл. LDL, *low-density lipoprotein*));
- Хемодинамске промене, као што је повећан крвни притисак;
- Протромботске факторе (РАI -1, фибриноген);
- Маркере инфламације (нпр. С-реактивни протеин, број белих крвних зрнаца);
- Ендотелну дисфункцију.

Остали фактори који повећавају ризик укључују:

- Индекс телесне масе (БМИ) већи или једнак 25 kg/m^2 ;
- Дијагноза кардиоваскуларних болести, синдрома полицистичних јајника;
- Породична историја дијабетеса тип 2, хипертензије или кардиоваскуларних болести;

- Седентарни начин живота;
- Етничка припадност;
- Старост већа од 40 година.



Фигура 5. Најзначајнији фактори који утичу на развој инсулинске резистенције

Сви ови фактори заједно чине основу за препознавање и процену инсулинске резистенције, иако није још увек уобичајено да се користе стандардизовани тестови за дијагнозу у клиничкој пракси.

1.1.7. Превенција инсулинске резистенције

Због све веће учесталости, превенција инсулинске резистенције представља један од најважнијих здравствених приоритета у савременом друштву. Превентивни приступи обухватају промену животних навика, укључујући исхрану, физичку активност и контролу стреса, као и редовно праћење и рано откривање стања која могу довести до развоја инсулинске резистенције (19).

1.1.7.1. Промена исхране

Исхрана игра кључну улогу у превенцији инсулинске резистенције. Правилна исхрана може помоћи у одржавању нормалне телесне тежине, побољшању осетљивости на инсулин и смањењу ризика од развоја метаболичких обољења. Препоручљиво је усмерити се на:

- **Поврће и воће:** Ове намирнице су богате влакнима, антиоксидантима и витаминима који побољшавају метаболизам и смањују инфламацију у организму. Повећан унос влакана помаже у контроли нивоа шећера у крви.
- **Здраве масти:** Ораси, семенке, авокадо и маслиново уље изврсни су извори незасићених масти које могу побољшати осетљивост на инсулин и смањити ризик од гојазности и других метаболичких поремећаја.
- **Целокупни угљени хидрати:** Уместо рафинисаних угљених хидрата, као што су бело брашно и шећер, препоручује се конзумирање сложених угљених хидрата који се налазе у интегралним житарицама, као што су овсена каша и смеђи пиринач. Ове намирнице полако ослобађају енергију и спречавају нагле скокове шећера у крви.
- **Ограничење шећера и рафинисаних угљених хидрата:** Прекомерна конзумација шећера и рафинисаних угљених хидрата може повећати ризик од развоја инсулинске резистенције, јер узрокује нагли пораст нивоа глукозе и инсулина у крви, што доводи до исцрпљивања ћелија које производе инсулин у панкреасу.
- **Контрола величине порција:** Важан аспект превенције инсулинске резистенције је одржавање здраве телесне тежине. Прекомерна телесна маса, посебно абдоминална гојазност, може довести до развоја инсулинске резистенције. Контролисање величине порција и избегавање прехране са високим калоријским садржајем може помоћи у одржавању здраве телесне тежине (20-23).

1.1.7.2. Физичка активност

Физичка активност је један од најважнијих елемената у превенцији инсулинске резистенције. Регуларна физичка активност побољшава осетљивост на инсулин, стимулише потрошњу глукозе у мишићима и помаже у контроли телесне тежине (24).

1.1.7.3. Контрола стреса

Хронични стрес је један од фактора који може погоршати инсулинску резистенцију. Стрес повећава ниво кортизола, хормона који утиче на метаболизам угљених хидрата и масти, чиме доприноси развоју инсулинске резистенције. Стога, ефикасне стратегије за управљање стресом су важне у превенцији инсулинске резистенције. Ове стратегије укључују:

- **Технике опуштања:** Медитација, дубоко дисање и јога могу значајно смањити ниво стреса и помоћи у побољшању хормонске равнотеже, што позитивно утиче на осетљивост на инсулин.
- **Квалитетан сан:** Недостатак сна повезан је са повећаним нивоима стреса и инсулинском резистенцијом. Спавање од 7-9 сати сваке ноћи помаже у регулисању нивоа стреса и побољшању осетљивости на инсулин (21, 25).

1.1.7.4. Редовно праћење здравља

Редовно праћење здравља и рано откривање фактора ризика за инсулинску резистенцију може значајно допринети превенцији развоја озбиљних болести. Ово укључује:

- **Проверу нивоа глукозе у крви:** Редовно мерење нивоа шећера у крви може помоћи у раном откривању инсулинске резистенције или предиабетеса. Тиме се омогућава правовремена интервенција у виду промене животних навика.
- **Контрола крвног притиска и липидног профила:** Превентивно праћење крвног притиска и нивоа холестерола може указати на повећан ризик од развоја метаболичког синдрома и кардиоваскуларних болести (26).

1.1.8. Лечење инсулинске резистенције

1.1.8.1. Циљеви лечења

Лечење инсулинске резистенције има за циљ побољшање метаболичке функције организма, повећање осетљивости на инсулин и обнављање нормалне регулације нивоа глукозе у крви. Основни циљеви терапије укључују смањење нивоа инсулина у крви, побољшање метаболизма угљених хидрата и липида, као и превенцију развоја или прогресије клиничких стања као што су дијабетес типа 2 и кардиоваскуларне болести.

Главни циљ лечења инсулинске резистенције је побољшање осетљивости ћелија на инсулин. Када је инсулинска осетљивост ниска, ћелије организма не одговарају правилно на инсулин, што доводи до повећања концентрације инсулина у крви као компензацијске мере. Смањење ове компензацијске реакције и побољшање осетљивости на инсулин може значајно побољшати метаболизам и спречити прогресију у дијабетес типа 2 (27).

Лечење инсулинске резистенције такође има за циљ побољшање контроле глукозе у крви. Побољшањем осетљивости на инсулин, повећава се и капацитет ћелија да узимају глукозу из крви, чиме се смањује ниво шећера у крви. Ово је нарочито важно за превенцију или лечење дијабетеса типа 2, који се често развија као последица дуготрајне инсулинске резистенције (28).

Поред контроле нивоа глукозе, лечење инсулинске резистенције такође подразумева побољшање липидног профила. Инсулинска резистенција често доводи до повишених нивоа триглицерида и смањених нивоа доброг холестерола (ХДЛ), што повећава ризик од развоја кардиоваскуларних болести. Побољшањем осетљивости на инсулин, долази до нормализације нивоа липида у крви, што има значајну улогу у превенцији срчаних и можданих удара (29).

Регулисање телесне тежине такође представља важан циљ у лечењу инсулинске резистенције. Прекомерна телесна тежина, посебно абдоминална гојазност, директно је повезана са смањеном инсулинском осетљивошћу. Смањење телесне тежине путем дијете и физичке активности може значајно побољшати осетљивост на инсулин, смањити ниво шећера у крви и смањити ризик од развоја метаболичких болести.

Инсулинска резистенција, ако се не лечи, може довести до развоја бројних компликација, као што су дијабетес типа 2, кардиоваскуларне болести, масна јетра и друге метаболичке сметње. Лечење инсулинске резистенције има за циљ спречавање или одлагање ових компликација. Ово се постиже не само побољшањем инсулинске осетљивости, већ и применом терапијских интервенција као што су лекови, дијета, физичка активност и промена животних навика (28, 29).

1.1.8.2. Приступу у лечењу инсулинске резистенције

Лечење инсулинске резистенције подразумева комбинацију различитих терапијских приступа који се фокусирају на побољшање осетљивости на инсулин, смањење телесне тежине, и регулисање нивоа глукозе у крви. Прецизан приступ лечењу инсулинске резистенције захтева персонализовани план који комбинује промене у животном стилу, фармаколошку терапију и, у неким случајевима, хируршке интервенције (30).



Фигура 6. Приступи у лечењу инсулинске резистенције

Дијететске промене су кључне за контролу инсулинске резистенције. Режим исхране треба да укључује смањење угљених хидрата са високим гликемијским индексом и повећање уноса влакана и здравих масти. Дијете које подстичу губитак тежине, као што су нискокалоричне дијете или дијете са смањеним уносом угљених хидрата, могу значајно побољшати инсулинску осетљивост (31).

Редовна физичка активност, посебно аеробни тренинг и тренинг снаге, побољшавају потрошњу калорија и инсулинску осетљивост, што је кључно у решавању инсулинске резистенције. Физичка активност побољшава капацитет мишићног ткива да користи глукозу и помаже у смањењу масног ткива, посебно у абдомену. Фармаколошка терапија укључује примену лекова који могу побољшати инсулинску резистенцију и дијабетес тип 2 (32).

Психосоцијална подршка и едукација представљају неизоставни део у лечењу инсулинске резистенције. Обука пацијената о важности промена у животном стилу, контроли тежине и редовним здравственим прегледима може побољшати резултате лечења. Психосоцијална подршка, као што је укључивање у групне терапије или програме подршке, може повећати мотивацију и помоћи у одржавању позитивних навика (33).

У неким случајевима, код пацијената са израженом гојазношћу и инсулинском резистенцијом, може се разматрати хируршка интервенција као што је баријатријска

операција, која има потенцијал да побољша осетљивост на инсулин и смањи ризик од развоја дијабетеса типа 2 (34-36).

1.1.8.3. Фармаколошка терапија

Тренутно не постоје лекови који су специфично одобрени за лечење инсулинске резистенције, међутим, неколико лекова који се користе за лечење дијабетеса типа 2 показали су ефикасност у побољшању инсулинске резистенције. Ови лекови укључују метформин, тиазолидиндионе, агонисте GLP-1 (глукагон-сличан пептид-1) рецептора и инхибиторе SGLT2 (натријум-глукоза-ко-транспортер 2) рецептора. Свака од ових група лекова делује на различите начине како би побољшала инсулинску осетљивост, а њихове користи се такође проширују на повезане болести као што су кардиоваскуларне болести и неалкохолна масна болест јетре.

Метформин

Метформин је један од најстаријих и најчешће коришћених оралних бигванидних лекова. Он смањује ниво глукозе у крви инхибирајући производњу глукозе у јетри, смањујући лучење липида из цревних ћелија и повећавајући оксидацију масних киселина у мишићним ћелијама и адипоцитима. Такође је показано да метформин повећава унос глукозе у ћелије повећавањем експресије GLUT4, што је кључно за транспорт глукозе. У клиничким испитивањима, метформин је доказао позитивне ефекте на инсулинску резистенцију, укључујући и жене са синдромом полицистичних јајника (PCOS, енгл. *polycystic ovary syndrome*). Такође, метформин има повољан утицај на кардиоваскуларне функције, побољшавајући функцију ендотелних ћелија и повећавајући производњу азот-моноксида (NO) (37, 38).

У клиничким студијама, као што је INTIMET студија, метформин је смањио инсулинску резистенцију до 32,5% (према НОМА-IR) код пацијената са типом 1 дијабетеса, побољшавајући инсулинску осетљивост у јетри, мишићима и масном ткиву. Иако метформин може да одложи напредовање дијабетеса тип 2 и побољша инсулинску осетљивост, он не спречава губитак функције бета-ћелија панкреаса код пацијената са оштећеним толеранцијама на глукозу или недавно дијагностикованим дијабетес тип 2 (39, 40).

Тиазолидиндиони

Тиазолидиндиони, као што су росиглитазон и пиоглитазон, су орални хипогликемици лекови који делују на ћелије периферних ткива имитирајући дејство инсулина. Заправо се везују за пероксизом пролифератор активирани рецептор гама (PPAR- γ) и активирају га. То је нуклеарни рецептор који утиче на регулацију гена везаних за метаболизам глукозе и липида. Активирањем PPAR- γ , тиазолидиндиони побољшавају инсулинску осетљивост у масном ткиву, мишићима и јетри, смањују дислипидемију и смањују кардиоваскуларни ризик. Пиоглитазон се такође показао да смањује инциденцију инфаркта миокарда и исхемијских можданих удара.

У клиничким испитивањима, као што су DREAM и ADOPT студије, тиазолидиндиони су доказали да одлажу напредовање дијабетеса тип 2 и побољшавају регулацију глукозе. Иако тиазолидиндиони доносе значајне користи у лечењу инсулинске резистенције, повезани су са нуспојавама као што су пораст телесне тежине, задржавање течности и срчана инсуфицијенција. Због тога је важно пажљиво балансити користи и ризике приликом прописивања тиазолидиндиони (41, 42).

Агонисти GLP-1 рецептора

Глукагон-сличан пептид-1 (GLP-1) је хормон који регулише хомеостазу глукозе повећавајући инсулинску осетљивост, смањујући глуконеогенезу у јетри и повећавајући унос глукозе у мишиће и адипоците. Агонисти GLP-1 рецептора, као што су лираглутид, ексенатид и семаглутид, опонашају дејство GLP-1 и показали су ефекте у побољшању инсулинске резистенције, смањење липотоксичности повезане са неалкохолним стеатохепатитисом и подстицање губитка тежине. Ови лекови такође побољшавају кардиоваскуларно здравље смањујући упалу у атеросклеротским плаковима и побољшавајући функцију ендотелних ћелија.

Студије су показале да агонисти GLP-1 рецептора могу смањити HbA1c, побољшати инсулинску резистенцију и смањити ризик од великих кардиоваскуларних догађаја као што су инфаркт и мождани удар. Ови лекови су такође корисни код пацијената са дијабетесом тип 2, неалкохолном масном болести јетре и PCOS. Додавање агониста GLP-1 рецептора у терапијске режиме може побољшати исход код пацијентима са инсулинском резистенцијом, посебно код пацијената са коморбидитетима као што су кардиоваскуларне болести (43-45).

Инхибитори SGLT2 (SGLT2-i)

Инхибитори натријум-глюкоза-ко-транспортера 2 (SGLT2-i), као што су емпаглифлозин, дапаглифлозин и канаглифлозин, представљају нов и ефикасан терапеутски приступ у лечењу дијабетеса тип 2, са истовременим кардиоваскуларним бенефитима. Ови лекови инхибирају реапсорпцију глукозе у бубрезима, што доводи до избацивања глукозе путем урина. SGLT2 инхибитори смањују ниво глукозе у крви, побољшавају инсулинску резистенцију, липидни профил, крвни притисак и функцију ендотелних ћелија. Такође, ови лекови имају користи на кардиоваскуларно здравље, укључујући смањење ризика од хоспитализација због срчане инсуфицијенције и побољшање функције бубрега.

Емпаглифлозин је показао значајно већу способност побољшања инсулинске резистенције и метаболизма глукозе у поређењу са другим лековима као што су инхибитори дипептидил пептидазе 4 (DPP-4). Поред контроле глукозе, SGLT2 инхибитори су повезани са смањењем масти у јетри, побољшањем искоришћења масти и смањењем инфламације, што даље повећава инсулинску осетљивост. Клиничке студије потврђују користи SGLT2 инхибитора у лечењу инсулинске резистенције код пацијената са неалкохолном масном болести јетре и PCOS (46, 47).

1.1.8.4. Физичка активност

Физичка активност подразумева кретање тела настало као резултат рада скелетне мускулатуре при чему долази до потрошње енергије. Сматра се да не треба поистоветити појмове физичка активност и физичко вежбање јер је физичко вежбање тип физичке активности. Заправо физичко вежбање подразумева планирано и понављано кретање тела са одређеним конкретним циљем. Циљ може бити побољшање моторичких способности и унапређење здравља. Поред вежбања, физичка активност обухвата кретање тела током рада, обављања кућних послова, транспорта итд (48-50).

На основу дефиниције Светске здравствене организације сматра се да физичка активност обухвата сва кретања у свакодневном животу где спадају и одлазак и долазак на посао, активности на послу, кућни послови који захтевају покрете тела, рекреативне и спортске активности. Физичка активност се може поделити према интензитету и врсти. Према врсти активности издвајају се нпр. ходање, трчање, а такође се и класификују према спорту нпр. одбојка, кошарка, фудбал. Додатно, типови физичке активности према интензитету односно потрошњи енергије приказани су у Табели 3.

Табела 3. Подела физичке активности према потрошњи енергије

Интензитет физичке активности	Метаболички еквивалент (MET)
Седентарна активност	<1,5
Лагана активност	$1,5 \leq \text{MET} < 4$
Умерена активност	$4 \leq \text{MET} < 6$
Енергична активност	$\text{MET} > 6$

Физичка активност обухвата активности које су систематски планиране, структуриране и предузимају се ради побољшања или одржавања физичке кондиције и општег здравља. Предности физичке активности су велике, јер утичу на физичко и ментално благостање. Редовно учешће у физичкој активности значајно побољшава здравље срца и крвних судова, смањујући ризик од болести срца, možданог удара и хипертензије. Такође, побољшава густину костију, чиме се смањује ризик од остеопорозе и прелома. Одржавање активног начина живота помаже у управљању телесном тежином, побољшава инсулинску осетљивост и смањује ризик од развоја дијабетеса типа 2 (50).

Физичка активност може се спроводити кроз различите активности, укључујући аеробне активности, тренинг снаге и вежбе флексибилности. Аеробне активности као што су трчање, вожња бицикла и пливање веома су ефикасне за побољшање кардиоваскуларног здравља и сагоревање калорија (51).

Тренинг снаге, који обухвата вежбе као што су подизање тегова и тренинг са отпорним тракама, гради снагу мишића и одржава густину костију. Вежбе флексибилности, као што су јога и истезање, побољшавају мобилност и смањују ризик од повреда (52).

1.1.8.4.1. Утицај физичке активности на инсулинску резистенцију

Епидемиолошка истраживања стално показују повезаност између нивоа физичке активности и инсулинске осетљивости, истичући важност физичке активности у одржавању метаболичког здравља. Редовна физичка активност је широко препозната због својих благотворних ефеката на метаболичко здравље, посебно у лечењу гојазности и побољшању инсулинске осетљивости (53).

Мета анализа је показала ефикасност прецизно планиране физичке активности у лечењу инсулинске резистенције у дијабетесу типа 2, наглашавајући користи редовне физичке активности у побољшању гликемијске контроле. Ово истраживање указује на значај физичке активности као терапијске стратегије за смањење инсулинске резистенције (54).

Истраживања су показала да физичка активност са високим енергетским утрошком и већим интензитетом има веће користи за повећање инсулинске осетљивости. Ово укључује интервални тренинг високог интензитета (НПТ), који је посебно ефикасан за побољшање метаболизма и смањење инсулинске резистенције. Људи који редовно практикују физичку активност, попут аеробних вежби, показују значајно побољшање у контроли нивоа глукозе у крви, што је кључни фактор у превенцији и лечењу дијабетеса типа 2 (55).

Поред тога, седентарни начин живота доводи до повећања оксидативног стреса и оштећења митохондријске функције, што може довести до погоршања инсулинске осетљивости. Докази су показали да особе са седентарним начином живота имају веће показатеље оксидативног оштећења, као што су повишени нивои малондиалдехида и смањен укупни антиоксидантни капацитет у плазми, у поређењу са њиховим физички активним вршњацима. Студије су такође показале да редовна физичка активност побољшава капацитет митохондрија и смањује оксидативни стрес, што има значајан утицај на побољшање инсулинске осетљивости и функције панкреаса (32).

Додатно, редовна физичка активност такође утиче на побољшање функције адипоцита, ћелија које излучују хормоне и цитокине који утичу на метаболизам и инсулинску осетљивост. Физичка активност смањује ниво проинфламаторних цитокина као што су TNF- α и IL-1 β , који су повезани са развојем инсулинске резистенције, док истовремено повећава нивое антиинфламаторних цитокина. Такође, показано је да физичка активност позитивно утиче на ослобађање лептина и адипонектина, који имају антиинфламаторне ефекте и побољшавају инсулинску осетљивост (56).

Поред антиинфламаторног, физичка активност такође игра кључну улогу у регулацији метаболизма липида, укључујући смањење нивоа церамида, молекула који играју важну улогу у развоју инсулинске резистенције. Доказано је да физичка активност смањује синтезу церамида, побољшавајући тако инсулинску осетљивост и метаболизам глукозе. Активни појединци имају значајно бољи метаболизам липида и глукозе у поређењу са неактивним особама, што указује на важност редовне физичке активности за превенцију метаболичких болести.

На основу свега наведеног може се уочити да физичка активност има кључну улогу у одржавању митохондријалне функције, што је важан фактор у развоју инсулинске

резистенције. Активни појединци имају бољу функцију митохондрија, што побољшава њихову способност за стварање енергије и смањује ризик од развоја инсулинске резистенције. Дуготрајна физичка активност доводи до повећања броја митохондрија у мишићима и другим ткивима, чиме се побољшава капацитет за оксидативни метаболизам и смањује ризик од метаболичких поремећаја (57).

У закључку, редовна физичка активност има бројне позитивне ефекте на инсулинску осетљивост, митохондријалну функцију, делује антиинфламаторно и побољшава метаболизам липида и глукозе. Физичка активност је кључни фактор у превенцији и лечењу инсулинске резистенције и метаболичких поремећаја, као што су дијабетес типа 2. Ови налази наглашавају важност одржавања активног начина живота као једне од најважнијих стратегија за очување метаболичког здравља и смањење ризика од развоја хроничних болести.

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Основни циљ овог рада је да прикаже улогу исхране у превенцији и лечењу инсулинске резистенције на основу доступне литературе.

Специфични циљеви су:

1. Истражити утицај различитих нутриционистичких приступа на побољшање инсулинске осетљивости;
2. Размотрити савремене препоруке у исхрани и стилу живота код особа са инсулинском резистенцијом;
3. Анализирати ефекте медитеранске дијете и дијете са ниским уделом угљених хидрата на регулацију гликемије и инсулинску резистенцију;
4. Оценити значај гликемијског индекса, фреквенције obroка и избора макронутријената у исхрани особа са инсулинском резистенцијом.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Овај рад је израђен као прегледни рад, на основу доступне научне и стручне литературе. Претраживање извора обављено је коришћењем научних база података као што су *PubMed*, *Google Scholar*, *ScienceDirect* и други релевантни електронски извори.

Кључне речи које су коришћене током претраге укључују: *инсулинска резистенција*, *исхрана*, *метаболички синдром*, *GLP-1 агонисти*, *метформин*, *управљање инсулинском резистенцијом*, итд. Анализирани су чланци објављени у последњих десет година, са посебним фокусом на систематске прегледе, клиничке смернице и оригиналне студије. Информације су критички анализирани и интегрисане у тематске целине ради свеобухватног приказа проблематике.

4. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

4.1.УЛОГА ИСХРАНЕ У РАЗВОЈУ И ПРОГРЕСИЈИ ИНСУЛИНСКЕ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ

Исхрана представља један од најважнијих фактора који доприноси очувању здравља и превенцији развоја инсулинске резистенција. Здрава исхрана подразумева конзумирање хранљивих материја на начин који задовољава потребе организма. Хранљиве материје (макронутријенти и микронутријенти) су есенцијалне компоненте које су потребне за одржавање живота. Макронутријенти (протеини, угљени хидрати и липиди) су потребни у већим количинама за обезбеђивање енергије, производњу хормона, синтезу молекула и регулисање метаболичких путева. Микронутријенти су потребни у траговима за биохемијске процесе као што су транскрипција гена, ензимске реакције и заштита од оксидативног стреса (58).

Адекватан унос микронутријената је неопходан за подршку метаболизма и физиолошких процеса, међутим, и недовољан и прекомерни унос може бити штетан и треба га избегавати. Микронутријенти се углавном класификују у две категорије: витамине и минерале, који имају различите ефекте у погледу људског здравља. Витамини су органске супстанце које представљају есенцијалне нутријенте, јер их тело не може синтетисати и морају се уносити преко исхране и катализују бројне биохемијске реакције које су неопходне за одржавање живота. Витамини се класификују према њиховој растворљивости у води или у мастима, што утиче на њихову апсорпцију и складиштење. Витамини растворљиви у води се лако излучују, што отежава њихово складиштење, док се витамини растворљиви у мастима могу складиштити у масном ткиву за каснију употребу. Правилан унос и баланс витамина и минерала у исхрани имају кључну улогу у одржавању оптималних метаболичких процеса, функцији имуног система и здравља. Поред тога, адекватна исхрана помаже у превенцији бројних хроничних болести, као што су дијабетес, кардиоваскуларне болести и одређени облици рака (59, 60).

4.1.1. Утицај угљених хидрата на инсулинску резистенцију

Употреба угљених хидрата у исхрани обухвата различите врсте као што су:

- моносахариди (глукоза, фруктоза, галактоза),
- дисахариди (сахароза, лактоза, малтоза),
- олигосахариди (обично састављени од 3–9 молекула) и
- полисахариди, као што је скроб, дијететска влакна.

Ови угљени хидрати углавном доприносе уносу енергије у организм. Унос угљених хидрата стимулише лучење инсулина, што повећава складиштење масти и смањује липолизу и оксидацију масних киселина. Низак унос угљених хидрата може побољшати метаболички синдром и допринети регулисању метаболизма липида и глукозе (61, 62).

Повишен унос рафинисаних и простих угљених хидрата промовише развој инсулинске резистенције и дијабетеса типа 2. Светска здравствена организација и Организација за храну и пољопривреду препоручују ограничење уноса слободних шећера како би се спречили дијабетес тип 2 и гојазност. Клиничке студије показују да висок унос фруктозе (>250 g/дан) смањује осетљивост на инсулин и повећава складиштење масти како код здравих, тако и код гојазних особа. Међутим, умерен унос фруктозе (<100 g/дан) има ограничен утицај на осетљивост на инсулин и метаболичко здравље. Прекомерни унос шећера у исхрани доводи до позитивне енергетске равнотеже, што повећава телесну тежину и депоновање масти, те индиректно доводи до инсулинске резистенције и дисрегулације глукозе (63).

Фруктоза такође смањује ниво малонил-КоА у хипоталамусу и повећава производњу хормона глади, грелина, што стимулише апетит и повећава телесну тежину, што додатно погоршава инсулинску осетљивост. Поред тога, фруктоза директно изазива инсулинску резистенцију повећавањем акумулације липида у јетри и промовишући инфламаторне процесе. Фруктоза је високо липогенични шећер који се углавном метаболише у јетри, при чему врло мало улази у системску циркулацију. Висок унос фруктозе повећава активност важних транскрипционих фактора као што су ChREBP (енгл. *Carbohydrate response element binding protein*) и SREBP-1c (енгл. *Sterol regulatory element-binding protein 1*), који стимулишу липогенезу. Такође, фруктоза блокира оксидацију масних киселина у јетри, што доводи до повећања липида и инсулинске резистенције (64, 65).

Дијететска влакна обухватају различите супстанце које се не могу разложити у горњим партијама гастроинтестиналног тракта. Растворна и вискозна влакна из воћа и поврћа смањују апсорпцију макронутријената, смањују постпрандијалне нивое глукозе и побољшавају липидни профил. Мета-анализе показују да је већи унос нерастворљивих влакана из житарица значајно повезан са нижим ризиком од развоја дијабетеса, док унос влакана из воћа и поврћа није имао значајан утицај на ризик од дијабетеса типа 2. Редовна конзумација нерастворљивих влакана повећава осетљивост на инсулин, и код здравих особа и дијабетичара. Кратколанчане масне киселине (SCFAs) као што су бутират, пропионат и ацетат, који се стварају ферментацијом нерастворљивих влакана од стране цревне микробиоте, играју важну улогу у побољшању инсулинске осетљивости и метаболизма глукозе. Ове SCFAs стимулишу секрецију хормона из црева као што је пептид YY (PYY), који повећава осећај ситости,

смањује телесну тежину и побољшава осетљивост на инсулин. Такође, SCFAs попут ацетата и пропионата повећавају секрецију GLP-1, што побољшава толеранцију на глукозу и осетљивост на инсулин у јетри. Исхрана богата влакнима, уз умерен унос шећера, има позитиван утицај на метаболичке процесе и може бити корисна стратегија у превенцији и лечењу инсулинске резистенције и дијабетеса типа 2 (66, 67).

Дијететска влакна из целих житарица и поврћа су важан састојак исхране особа са инсулинском резистенцијом. Многе студије показују позитивну корелацију између њиховог уноса и вредности индикатора који се користе за процену овог стања. У студији која је обухватила 1.494 Финаца средњих година, на основу записа о исхрани и биохемијских параметара, утврђено је да укупни унос дијететских влакана и хлеба од целог зрна имају корелацију са нижим вредностима, без обзира на ниво физичке активности или обим струка. Висок унос дијететских влакана корелирао је са нижом секрецијом инсулина. Код жена, унос дијететских влакана био је повезан са нивоом инсулинске секреције у раној фази оралног теста оптерећења глукозом на глукозу и инверзно са HOMA-IR вредностима (68, 69).

Слично томе, студија која је обухватила 674 деце показала је да је укупни дневни унос дијететских влакана и конзумирање целих житарица као што су хлеб и жита били инверзно повезани са нивоима инсулина (70). Мета анализа која је обрадила резултате три студије које су истраживале утицај конзумирања сложених угљених хидрата на нивое инсулина и глукозе истакла је препоруке у погледу удела сложених угљених хидрата за доручак. Наиме показала је да конзумирање доручка богатог сложеним угљеним хидратима (12–21 g) доводи до бољег одговора на глукозу и инсулин у поређењу са оброцима који садрже веома ниске количине сложених угљених хидрата (приближно 0,1–0,9 g) и исту енергетску вредност (приближно 19–22% E), као и сличне нивое других макроелемената (71).

MacNeil et al. су добили сличне резултате истражујући утицај повећаног уноса дијететских влакана на нивое глукозе и инсулина након доручка у групи од 12 пацијената са дијабетесом. У овој студији је примећено да је замена 20 g простих угљених хидрата сложеним угљеним хидратима за доручак (са укупним садржајем угљених хидрата од 50 g) значајно смањила нивое глукозе и инсулина у крви након оброка, у поређењу са резултатима након јела производа са истим укупним садржајем угљених хидрата, али са нижим садржајем дијететских влакана (2 g) (31, 72).

Резултати студија које су истраживале утицај сложених угљених хидрата сугеришу да оне имају позитиван ефекат на нивое инсулина и глукозе. Међутим, ова тема захтева даља истраживања која ће укључивати већи број учесника како би се одредила одговарајућа количина угљених хидрата у оброцима за особе са инсулинском резистенцијом (31).

Табела 4. Утицај различитих врста угљених хидрата на развој инсулинске резистенције

Тип угљених хидрата	Утицај на инсулинску резистенцију	Препоруке
Моносахариди (глукоза, фруктоза, галактоза)	Повишен унос фруктозе, посебно у количинама >50 g/дан, смањује осетљивост на инсулин, повећава складиштење масти и стимулише инфламаторне процесе.	Ограничити унос фруктозе на мање од 50 g/дан.
Дисахариди (сахароза, лактоза, малтоза)	Висок унос рафинисаних угљених хидрата (попут сахарозе) промовише развој инсулинске резистенције и дијабетеса типа 2, посебно у комбинацији са високим уносом калорија.	Ограничити унос рафинисаних шећера, као што су сахароза и лактоза, на минималан ниво (на пример, мање од 10% укупног дневног уноса калорија).
Олигосахариди (3–9 молекула)	Олигосахариди имају умерен утицај на метаболизам и инсулинску осетљивост у зависности од индивидуалне толеранције.	Нема специфичних препорука за ове угљене хидрате, али треба бити опрезан са неким типовима олигосахарида који могу изазвати проблеме са пробавом.
Полисахариди (скроб, дијететска влакна)	Дијететска влакна побољшавају метаболизам, смањују постпрандијалне нивое глукозе и побољшавају липидни профил.	Повећати унос нерастворљивих влакана из целих житарица и поврћа (нпр. 30-40 g влакана дневно). Такође, повећан унос растворљивих влакана из воћа и поврћа може бити користан у побољшању метаболизма глукозе.

4.1.2. Утицај масти на инсулинску резистенцију

Масти у исхрани углавном се деле на два типа: засићене и незасићене масти, које имају различите улоге у развоју инсулинске резистенције. Већина епидемиолошких и клиничких студија доследно показује да је унос засићених масти јако повезан са патогенезом инсулинске резистенције и дијабетеса типа 2, док је унос полинезасићених масти значајно повезан са побољшањем осетљивости на инсулин и толеранције на глукозу (63). Важно је напоменути да користан ефекат дијете богате мононезасићеним масним киселинама опада када укупан унос масти прелази 38% (73).

Поред тога, масне киселине различите дужине угљеникових ланаца имају различите ефекте на осетљивост на инсулин:

- ❖ **Дуголанчане масне киселине (LCFAs, >C16)** су повезане са инсулинском резистенцијом и поремећајем хомеостазе глукозе (74).
- ❖ **Масне киселине средњег ланца (MCFAs, C8–C12)** доводе до смањења количине масног ткива и побољшања деловања инсулина у поређењу са дуголанчаним масним киселинама са истим калоријским садржајем. Ово је потенцијално последица повећане потрошње енергије и оксидације масних киселина средњег ланца (75).
- ❖ **Кратколанчане масне киселине (SCFAs, C2–C6)** производе се ферментацијом недигестибилне хране од стране цревне микробиоте. SCFAs имају користан ефекат на осетљивост на инсулин, циљајући масно ткиво, скелетне мишиће и јетру (76).

Претходно истраживање је показали да је у хуманој популацији већи унос укупних масти значајно повезан са повећањем нивоа инсулина, HbA1c, као и нивоа глукозе 2 сата после теста оптерећења глукозом. Статистички подаци показују да је повећање уноса масти за 40 g/дан повезано са 3,4 пута већим ризиком од развоја дијабетеса типа 2. Међутим, нека популациона истраживања нису успела да покажу значајну корелацију између уноса укупних масти и учесталости дијабетеса типа 2, што се може приписати количини и квалитету масти у исхрани (63).

Генерално посматрано унос масти је тесно повезан са инциденцом инсулинске резистенције и код животиња и људи. У истраживањима са анималним моделима, исхрана са високим уносом масти (60% калорија из масти) у периоду од 13 недеља доводи до развоја инсулинске резистенције и нетолеранције на глукозу (77).

Табела 5. Утицај различитих врста масти на развој инсулинске резистенције

Тип масти / Масне киселине	Утицај на инсулинску резистенцију	Препоруке
Засићене масти	Повезане са већим ризиком од развоја инсулинске резистенције и дијабетеса типа 2.	Унос већине засићених масти треба бити ограничен.

Полинезасићене масти	Побољшавају осетљивост на инсулин и толеранцију на глюкозу.	Препоручује се унос омега-3 масних киселина (нпр. рибље уље).
Мононезасићене масти	Могу имати позитиван ефекат на инсулинску осетљивост, али ефекат опада када укупан унос масти прелази 38%.	Препоручује се унос следећих намирница: маслиново уље, авокадо, ораси.
Дуголанчане масне киселине (LCFAs)	Повезане са инсулинском резистенцијом и поремећајем хомеостазе глюкозе.	Ограничити унос дуголанчаних масних киселина, које су типичне за животињске масти.
Масне киселине средњег ланца (MCFAs)	Смањују количину масног ткива и побољшавају деловање инсулина у поређењу са дуголанчаним масним киселинама.	Повећати унос масних киселина средњег ланца које се налазе у кокосовом уљу, палмином уљу и млеку.
Кратколанчане масне киселине (SCFAs)	Побољшавају осетљивост на инсулин, циљајући масно ткиво, мишиће и јетру.	Повећати унос кратколанчаних масних киселина. Главни извор SCFAs су нерастворљива влакна, као што су она која се налазе у целим житарицама, поврћу, фруктози и пасуљу.

4.1.3. Утицај протеина на инсулинску резистенцију

Унос протеина у исхрани важан је за нормалан раст и развој организма. Препоручује се да протеини у исхрани чине 10–35% укупног уноса калорија. Многе студије показале су да краткорочно повећање уноса протеина у исхрани значајно смањује телесну масу. Дијета са високим уносом протеина повећава ситост путем хормона у цревима (PYY), стимулише термогенезу, потенцијално због високих енергетских захтева за синтезу протеина, и смањује накнадни унос енергије, што доводи до значајног губитка тежине (58).

Додатно, исхрана богата протеинима индукује инсулинску глуконеогенезу у цревима и подстиче ослобађање глукозе у порталну вену, што активира хипоталамус путем нервног система око порталне вене и смањује унос хране. Према томе, краткорочни високопротеински унос стимулише секрецију инсулина и смањује ниво глукозе у крви. У складу с тим, унос протеина значајно смањује постпрандијалну гликемију и повећава ниво инсулина у плазми код пацијената са дијабетесом типа 2, што је делимично последица повећања нивоа GLP-1 и GIP (гастрични инхибиторни полипептид) хормона. Претходна студија је показала да високи унос протеина у исхрани код особа са дијабетесом типа 2 у периоду од 5 недеља побољшава хомеостазу глукозе (78, 79).

Међутим, дугорочне студије (у трајању од преко шест месеци) показују да је високопротеинска дијета значајно повезана са повећањем нивоа глукозе, појачаном глуконеогенезом и смањеном осетљивошћу на инсулин. Истраживање на глодарима показало је да, у поређењу са исхраном богатом мастима, примена дијете са високим уносом масти и протеина у периоду од 24 недеље значајно индукује апоптозу β ћелија и нарушава хомеостазу глукозе, повећавајући учесталост дијабетеса типа 2. Међутим, клиничко истраживање показало је да интервенција са високим уносом протеина током 12 месеци нема значајан ефекат на хомеостазу глукозе код особа са дијабетесом типа 2 (63).

Такође, извор протеина је важан за модулацију хомеостазе глукозе. У поређењу са казеином, сојини протеини побољшавају толеранцију на глукозу и осетљивост на инсулин у претклиничким истраживањима на глодарима који се хране дијетом богатом сахарозом. Истраживање је показало да је већи унос животињских протеина повезан са повећаном инциденцом дијабетеса типа 2, док је већи унос биљних протеина повезан са умерено смањеним ризиком од развоја овог обољења (80).

Конзумирање немасне рибе, која садржи велики број рибљих протеина и ограничену количину рибљег уља, инверзно је повезано са ризиком од инсулинске резистенције и дијабетеса типа 2, што сугерише да рибљи протеини потенцијално штите од развоја дијабетеса типа 2. Вишеструка истраживања указују да конзумирање рибљих протеина повећава осетљивост на инсулин и толеранцију на глукозу, као и побољшава липидни профил. Ова истраживања наглашавају важност и количине и квалитета протеина у исхрани у развоју инсулинске резистенције и дијабетеса типа 2 (81).

Додатно, аминокиселине могу играти улогу у регулацији инсулинске резистенције. Показано је да је ниво аминокиселина у серуму гојазних особа значајно повишен. Претходна студија показала је да краткорочно повећање аминокиселина у плазми индукује инсулинску резистенцију у скелетним мишићима, смањује синтезу гликогена и смањује уклањање глукозе

у целом телу. Наиме, инфузија аминокиселина стимулише фосфорилацију IRS1 (енгл. *Insulin receptor substrate 1*) на серину 312 и 636/639 преко активације mTOR/S6 (енгл. *mammalian target of rapamycin*) киназе 1 сигналног пута, чиме се смањује интеракција p85 подјединице PI3K са IRS1, што доводи до инсулинске резистенције у скелетним мишићима (63, 82).

Такође, у *in vitro* студијама на хепатоцитима и адипоцитима такође је показано да аминокиселински третман негативно модификује осетљивост на инсулин. Поред тога, аминокиселине модулирају хепатичку глуконеогенезу. С једне стране, аминокиселине делују као супстрати који доприносе глуконеогенези, а с друге стране, стимулишу секрецију глукагона који индиректно подстиче хепатичку глуконеогенезу. Ови резултати указују на то да прекомерни унос аминокиселина може нарушити осетљивост на инсулин и хомеостазу глукозе деловањем преко метаболичких органа.

Иако мешавина аминокиселина смањује осетљивост на инсулин у *in vitro* и *in vivo* условима, различите аминокиселине имају различите ефекте на осетљивост на инсулин. Валин, изолеуцин и леуцин, кључни су нутријентни сигнали у регулацији телесне масе и синтези мишићног протеина. Код гојазних пацијената, нивои ових аминокиселина у плазми су значајно повишени. Претходне студије показале су да су наведене аминокиселине у тесној вези са ризиком од инсулинске резистенције код људи и да погоршавају инсулинску резистенцију изазвану исхраном код мишева. Повећани нивои ових аминокиселина стимулишу активност mTOR, што омета деловање инсулина преко инхибиторне фосфорилације IRS1 или деградације AKT2 посредоване E3 лигазом Mul1. Поред тога, абнормални метаболизам током гојазности доводи до акумулације токсичних метаболита, чиме се активира стрес сигнализација и подстиче инсулинска резистенција (83).

Неки од метаболита као што су ацилкарнитини (C3 и C5), 3-хидроксиизобутерат (3-HIB) и 2-хидроксибутирна киселина (2-HB), могу довести до акумулације ових метаболита у плазми код дијабетичара, што изазива митохондријалну дисфункцију, липотоксичност и инсулинску резистенцију. С друге стране, повећани нивои ВСАА (изолеуцин-леуцин-валин) и њихови метаболити инхибирају активност комплекса пируватдехидрогеназе у јетри и срцу, што потенцијално доводи до значајног смањења уноса глукозе и њене оксидације (84, 85).

Супротно претходно описаним аминокиселинама, нивои глицина су значајно снижени код гојазних особа или пацијената са дијабетесом. Неколико студија указује на то да је низак ниво глицина у плазми предиктор за инсулинску резистенцију и дијабетес типа 2. Третман са глицином смањује ниво маркера оксидативног стреса у јетри, потенцијално повећавајући концентрације глутатиона, чиме побољшава осетљивост на инсулин. Аргинин, који је прекурсор за производњу азот-монооксида, такође има користан ефекат на хомеостазу

глукозе. Претходне студије показале су да дугорочна администрација аргинина побољшава инсулинску резистенцију код пацијената са дијабетесом типа 2. Укратко, састав аминокиселина у организму игра важну улогу у регулацији инсулинске резистенције (86).

Табела 6. Утицај различитих врста протеина на развој инсулинске резистенције

Тип протеина	Утицај на инсулинску резистенцију	Препоруке за унос
Биљни протеини	Повећавају осетљивост на инсулин и побољшавају толеранцију на глукозу.	Препоручује се 2–3 порције биљних протеина дневно. Примери намирница: соја, лећа, пасуљ, квиноја, ораси, семенке.
Животињски протеини	Висок унос животињских протеина, посебно из меса и млечних производа са високим садржајем масти, може повећати ризик од инсулинске резистенције и дијабетеса типа 2.	Препоручује се умерен унос (1–2 порције дневно). Примери намирница: пилетина, ћуретина, немасна свињетина, јаја, млечни производи (непуномасни).
Рибљи протеини	Рибљи протеини (нарочито из риба богатих омега-3 масним киселинама) побољшавају осетљивост на инсулин и смањују ризик од инсулинске резистенције.	Препоручује се 2–3 порције рибе недељно. Примери намирница: лосос, туна, скуша, пастрмка, сардине.

4.1.4. Улога воћа и поврћа у инсулинској резистенцији

Воће и поврће налазе се у основи пирамиде исхране и представљају извор есенцијалних витамина и минерала. Међутим, неке студије не потврђују јасан позитиван ефекат конзумирања ових намирница на инсулинску резистенцију. Квалитет угљених хидрата и укупни дневни унос дијететских влакана имају већи значај у контексту овог поремећаја.

У једној студији која је обухватила 89 пацијената са прекомерном телесном тежином, који су били у ризику од кардиоваскуларних болести, након 12-недељног периода повећаног уноса воћа и поврћа није било промена у одговору на инсулин. Нису утврђене значајне разлике у вези са 2, 4 или 7 додатних порција воћа и поврћа дневно (87). Слично, у студији која је обухватила 6.000 грађана Индије није утврђен утицај конзумирања житарица и махунарки на ниво инсулинске осетљивости. Штавише, у групи деце старости 8–10 година, број порција

воћа и поврћа није био повезан са вредностима индекса инсулинске резистенције као што су HOMA-IR (88).

Међутим, друга студија заснована на *Food Frequency Questionnaire* и записима о исхрани за 3 дана са 24-часовним подсетником на 250 Корејанаца старости од 20 до 81 године показала је негативну корелацију између конзумирања зеленог и жутог поврћа и нивоа инсулина наше, као и HOMA-IR вредности (89).

Процентуални удео укупне масе конзумираног поврћа и воћа (изузимајући сокове) у односу на другу конзумирану храну треба узети у обзир приликом планирања исхране за особе са поремећеном хомеостазом глукозе/инсулина. Студија *Cavallo et al.* је показала да је нижи унос воћа и поврћа, у поређењу са другим намирницама, повезан са нижим нивоима инсулина (90). Мета анализом од 12 студија које су истраживале утицај конзумирања воћних сокова (око 50–500 ml дневно) на ниво глукозе и инсулина наше и HOMA-IR вредности није утврђен значајан однос између ових навика и нивоа глукозе и инсулина наше. Само 3 студије су потврдиле значајну корелацију између конзумирања сока и повећања HOMA-IR вредности, али овај резултат може бити повезан са високом хетерогеношћу студијске групе. Међутим, друга студија која је обухватила децу старости 12–17 година открила је везу између чешћег конзумирања воћних сокова и виших HOMA-IR вредности код жена (91).

Студија друге групе истраживача је посматрала позитиван ефекат конзумирања отприлике 750 мл сока од наранџе богатог антиоксидансима код особа са инсулинском резистенцијом (HOMA-IR > 2,71) са нормалним индексом телесне масе. Након 8 недеља конзумирања сока, нивои инсулина су смањени за 25%, а HOMA-IR вредности су смањене за 28% у поређењу са почетним резултатима студије. Ова корелација није уочена код учесника са прекомерном телесном тежином. Чини се да је позитиван ефекат резултат смањења запаљења повезаног са конзумирањем антиоксиданаса садржаних у соку. Иако је утицај конзумирања воћних сокова на инсулинску резистенцију недовољно јасан, потврђено је да конзумирање целог воћа може бити повезано са нижим HOMA-IR вредностима (92).

4.2. НУТРИЦИОНИСТИЧКИ ПРИСТУПИ У ПОБОЉШАЊУ ИНСУЛИНСКЕ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ

Постоји неколико врста дијета које могу помоћи у превенцији и третману инсулинске резистенције. Основни принцип свих тих дијета је исхрана која укључује намирнице с ниским гликемијским индексом, у комбинацији с протеинима, свежим поврћем, незасићеним мастима и влакнима. Најсличније овој врсти исхране су медитеранска дијета и кетогена дијета. Ове

промене животних навика могу имати значајан утицај на смањење ризика од развоја инсулинске резистенције, побољшање метаболизма и опште здравље.

4.2.1. Медитеранска дијета

Медитеранска дијета је образац исхране који се базира на традиционалној исхрани људи који живе у медитеранским земљама као што су Италија, Грчка и Шпанија. Ова дијета је позната по томе што има бројне здравствене предности и препоручује се као један од најбољих начина исхране за побољшање општег здравља, регулацију метаболичких поремећаја и превенцију хроничних болести као што су болести срца, дијабетес и гојазност.

Више од половине калорија из масти у медитеранској исхрани је пореклом из мононезасићених масноћа, попут оних које се налазе у маслиновом уљу, маслинама, орашастим плодовима и сусаму. Маслиново уље, које је главни извор масти у медитеранској исхрани, има повољан ефекат на смањење холестерола и крвног притиска. Основне компоненте медитеранске дијете укључују велике количине поврћа, воћа, житарица, орашастих и семенки, као и умерену конзумацију рибе и морских плодова. Лиснато поврће, маслине и маслиново уље су основни састојци ове исхране (93, 94). Такође, медитеранска дијета подразумева умерену употребу млечних производа, углавном у виду сирева и јогурта, а ретку конзумацију меса, посебно црвеног меса. Уместо тога, фокус је на белим месима, као што је ћуретина, као и риби која је богата омега-3 масним киселинама.

Бројна истраживања су показала да медитеранска исхрана доводи до редукције нивоа инсулина, веће осетљивости на инсулин и нижег НОМА-IR индекса. Такође, индивидуално прилагођена медитеранска дијета која се примењује током шест месеци је веома ефикасна у побољшању неколико здравствених параметара. Ова дијета је имала статистички значајан утицај на смањење индекса телесне масе, као и на редукцију висцералног масног ткива. Такође, доводи до побољшања и контроле хиперинсулинемије, инсулинске резистенције, што су важни фактори у превенцији дијабетеса типа 2.

Медитеранска исхрана такође позитивно утиче на липидни профил у крви, смањујући ниво ЛДЛ холестерола и побољшавајући ниво ХДЛ холестерола. Поред тога, редовно придржавање овакве исхране показује и значајно смањење крвног притиска. Ови резултати указују на то да медитеранска дијета није само ефикасна у контроли телесне тежине, већ и у унапређењу здравља кардиоваскуларног система и метаболичких функција (95).

4.2.2. Дијета са ниским уделом угљених хидрата

Дијета са ниским уделом угљених хидрата и високим уделом протеина предложена је као алтернатива медитеранској дијети, због њених бољих способности да смањи телесну тежину, спречи повратак килограма, очува мишићну масу, изазове осећај ситости и сузбије глад, смањи садржај масти у јетри и повећа термогенезу.

Ипак, студије које упоређују ефикасност ових дијета са стандардним начинима исхране у погледу губитка тежине и метаболизма глукозе дају контрадикторне резултате. Током првих 6 месеци DIRECT студије, испитаници на дијети са ниским уделом угљених хидрата без ограничења калорија постигли су губитак тежине већи за 40–50% у поређењу са медитеранском и нискомасном дијетом које су подразумевале калоријско ограничење. Међутим, они су у 12. месецу током фазе одржавања тежине имали тенденцију да поврате килограме, достижући ниво промене тежине сличан оном код медитеранске дијете (31, 96).

Поред побољшања инсулинске резистенције повезане са губитком тежине, побољшање функције β -ћелија може допринети глюкометаболичким бенефитима ове дијете. Наиме, и медитеранска дијета и дијета са ниским уделом угљених хидрата изазвале су већи пораст показатеља функције β -ћелија у поређењу са стандардном исхраном код пацијената са инсулинском резистенцијом (31).

Осим што се модификује квалитет и количина угљених хидрата у исхрани људи са инсулинском резистенцијом, многи истраживачи такође истражују утицај количине и типа масти на метаболизам глукозе и инсулина. У студији која је обухватила 513 Јапанаца старости од 35 до 70 година, која је користила податке из анкета о исхрани, утврђено је да су дијете које су сличне западној исхрани (са високим садржајем масти, меса и пржених оброка) биле повезане са високим и абнормалним вредностима НОМА-IR индекса (96).

У осмонедељном истраживању жена са синдромом полицистичних јајника и вишком килограма, показано је да дијета са ниским садржајем скроба и смањеним уносом млечних производа значајно побољшава ниво инсулина наште (52%), инсулин два сата после оралног теста оптерећења глукозом (37%) и НОМА-IR индекс (51%) у поређењу са стањем пре почетка исхране. Ова дијета укључује поврће с ниским садржајем скроба, воће с малим садржајем шећера, немасно месо, рибу, морске плодове, јаја, авокадо, маслине, орашасте плодове, семенке, маслиново уље и кокосово уље (97).

У другој студији која је обухватила здраве људе старости од 40 до 75 година, са индексом телесне масе између 25 и 35, примећено је да само један дан исхране која обезбеђује 80% енергије из масти, 15% из угљених хидрата и 5% из протеина (са 63% масти из засићених масних киселина) доводи до повећања инсулинске резистенције, чак и код људи са нормалном

или поремећеном толеранцијом глукозе. Такође је примећено смањење осетљивости на инсулин после једног доручка богатог засићеним масним киселинама (98).

Сличне резултате су добили и истраживачи који су анализирали утицај састава доручка на осетљивост на инсулин током 12 недеља. Испитаници који су конзумирали доручак са јајима имали су већу осетљивост на инсулин до шесте недеље, али су се ови резултати вратити на почетне вредности до 12. недеље, без значајних разлика у нивоу инсулина и глукозе између група. Унос масти може изазвати епигенетске промене у масном ткиву. Примећено је да додавање 750 kcal из палмовог или сунцокретовог уља у исхрану током 7 недеља доводи до генетских промена у масном ткиву. Прекомерни унос полинезасићених масних киселина из сунцокретовог уља био је повезан са променама у експересија гена који су повезани са инсулинском резистенцијом (99).

Додатно, показано је да замена 5% енергије из угљених хидрата са засићеним или полинезасићеним масним киселинама смањује ниво инсулина наше. Међутим, замена угљених хидрата са мононезасићеним масним киселинама није имала исти ефекат. Замена засићених масних киселина (енгл. *SFA, Saturated fatty acids*) или угљених хидрата са мононезасићеним масним киселинама (енгл. *MUFA, Monounsaturated fatty acid*) била је повезана са нижим нивоима инсулина 2 сата након оралног теста оптерећења глукозом. Додатно, замена 5% енергије из угљених хидрата или SFA са енергијом из полинезасићених масних киселина довела је до смањења вредности HOMA-IR индекса за 3,4% односно 4,1%.

4.2.3. Утицај учесталости obroka, калоријске вредности и гликемијског индекса на побољшање инсулинске резистенције

Осим количине и квалитета нутријената, многи истраживачи наглашавају да су учесталост obroka и навике у исхрани важни фактори приликом планирања исхране за особе са инсулинском резистенцијом.

У истраживању које је обухватило 6 здравих особа, показано је да конзумирање 60% дневних калорија за доручак, 20% за ручак и 20% за вечеру има значајну повезаност са бољом осетљивошћу на инсулин у поређењу са расподелом калорија од приближно 20% за доручак, 20% за ручак и 60% за вечеру.

Такође, уочено је да су људи који су се придржавали исхране са ниским гликемијским индексом (просечан гликемијски индекс: 34) имали боље резултате у погледу осетљивости на

инсулин у поређењу са групом која је пратила исхрану са високим гликемијским индексом (просечан гликемијски индекс: 84).

Учесталост obroka, њихова калоријска вредност и гликемијски индекс утичу на вредности индикатора који се користе за процену инсулинске резистенције. На основу резултата претходних истраживања може се сугерисати да људи који покушавају да регулишу и гликемију и инсулинемију треба да избегавају обилне вечере са високим гликемијским индексом (31).

У истраживању о утицају учесталости obroka на осетљивост на инсулин у групи од 54 пацијента са дијабетесом тип 2, установљено је да је конзумирање 2 obroka дневно, тј. dorучак између 6 и 10 сати ујутро и ручак између 12 и 16 сати, у периоду од 12 недеља било повезано са већом осетљивошћу на инсулин, измереном индексом осетљивости на инсулин након оралног теста оптерећења глукозом у поређењу са конзумирањем 6 мањих obroka. Обе групе су следили исту исхрану, са енергетским садржајем смањеним за 500 kcal, у којој је 55% енергије долазило из угљених хидрата, 20–25% из протеина и мање од 30% из масти (мање од 7% из засићених масти). Поред тога, дијета је садржала мање од 200 mg холестерола и око 30–40 g дијеталних влакана (100).

Слични резултати су добијени у истраживању које је укључивало 36 особа са прекомерном телесном тежином. Утврђено је да је повећан унос калорија у првој половини дана, тј. 70% енергије из прва 3 obroka (dorучак, јутарњи ужина и ручак), било повезано са нижим вредностима НОМА-IR индекса, већим губитком тежине, као и већим смањењем обима струка и процента телесне масти, у поређењу са исхраном која је пружала 55% енергије у првој половини дана. Без обзира на учесталост obroka током дана, испитаници обе групе су пратили применили медитеранску дијету са енергетским садржајем смањеним за 600 kcal током периода од 3 месеца. Дијета је обезбеђивала 55–59% енергије из угљених хидрата, 25–30% из масти и око 15–16% из протеина. Пацијенти који су постигли боље резултате конзумирали су око 25% енергије за dorучак, 10% у јутарњем ужини, 35% за ручак, 10% у поподневном ужини и 20% за вечеру, док је друга група конзумирала 15% енергије за dorучак, 5% у јутарњем ужини, 35% за ручак, 15% у поподневном ужини и 30% за вечеру (101).

Слични резултати добијени су у истраживању које је укључивало 60 жена са синдромом полицистичних јајника које су пратиле изокалоричну дијету (1.800 kcal, око 124 g угљених хидрата, 191 g протеина и 62 g масти) са различитом расподелом калорија током дана у периоду од 3 месеца. Утврђено је да је конзумирање 980 kcal за dorучак, 640 kcal за ручак и 190 kcal за вечеру било повезано са смањењем нивоа глукозе за 8% и смањењем нивоа инсулина за 53% у поређењу са резултатима испитаника који су конзумирали 190 kcal за

доручак, 640 kcal за ручак и 980 kcal за вечеру. Поред тога, примећено је да је дијета са високим калоријским уносом за доручак била повезана са смањењем подручја испод криве глукозе за 20% и смањењем подручја испод криве инсулина за 49% након тестова оралног оптерећења глукозом. Штавише, дијета са високим калоријским уносом за доручак била је повезана са 56% нижим НОМА-IR вредностима и 35% нижим НОМА вредностима β -ћелијске функције (НОМА-В). Такође, била је повезана са регулацијом нивоа полних хормона и повећаним стопама овулације (102).

4.2.4. Додаци исхрани

4.2.4.1. Омега-3 масне киселине

Омега-3 масне киселине припадају есенцијалним масним киселинама које не могу да се синтетишу у организму и морају бити унете кроз храну или додатке. Главни извори омега-3 масних киселина су рибе као што су лосос, скуша, сардина и туна, али и биљни извори као што су семе лана и чиа, као и ораси и различите биљне масти (103).

Омега-3 масне киселине, нарочито ЕРА (екозапентаенска киселина) и ДНА (докозахексаенска киселина), имају низ антиинфламаторних својстава која играју кључну улогу у смањењу упалних процеса који су повезани са инсулинском резистенцијом. Инсулинска резистенција се често карактерише хроничним упалама, што омета нормално деловање инсулина на ћелије. Истраживања су показала да омега-3 масне киселине могу значајно смањити нивое маркера упале, као што су CRP и интерлеукини (IL-6), што помаже у побољшању осетљивости на инсулин (103).

Бројна клиничка истраживања су показала да додаци омега-3 масним киселинама могу довести до значајног побољшања осетљивости на инсулин, посебно код особа са метаболичким синдромом и дијабетесом типа 2. Резултати једног истраживања показују да конзумирање 3 грама омега-3 дневно довело је до побољшања гликемијске контроле и смањења нивоа триглицерида, што је важно за превенцију и лечење инсулинске резистенције.

С обзиром на антиинфламаторни ефекат и позитиван утицај на осетљивост на инсулин, препоручује се унос омега-3 масних киселина као додатка исхрани, посебно код особа са повећаним ризиком од развоја инсулинске резистенције. Стручњаци обично препоручују 1–3 грама омега-3 дневно за особе са метаболичким поремећајима или инсулинском резистенцијом (104).

4.2.4.2. Витамин Д

Витамин Д је есенцијални витамин који игра кључну улогу у регулацији калцијума и одржавању здравља костију, али је такође повезан са бројним другим метаболичким функцијама, укључујући и функцију инсулина. Недостатак витамина Д може повећати ризик од развоја инсулинске резистенције, као и других метаболичких поремећаја као што су дијабетес типа 2 и кардиоваскуларне болести.

Витамин Д има важну улогу у метаболизму глукозе и функцији инсулинских рецептора. Он делује на ћелијске рецепторе за инсулин и може побољшати њихову осетљивост. Поред тога, витамин Д такође има антиинфламаторне ефекте који могу помоћи у смањењу упалних процеса који доприносе развоју инсулинске резистенције.

Истраживања су показала да недостатак витамина Д може бити повезан са већим ризиком од развоја инсулинске резистенције. Такође, нека истраживања указују да додаци витамина Д могу побољшати метаболизам глукозе и повећати осетљивост на инсулин. На пример, студија која је укључивала особе са дијабетесом типа 2 показала је да додаци витамина Д могу побољшати гликемијску контролу и смањити потребу за инсулином.

Препоруке за унос витамина Д зависе од старосне доби, географске локације и нивоа витамина Д у организму. Опште препоруке указују на дневни унос од 600 до 800 IU за одрасле особе, али код особа са дијагностикованим недостатком витамина Д, дозе могу бити веће, али само под надзором лекара. Укупни ниво витамина Д у крви треба бити између 30-50 ng/mL за оптималну здравствену подршку (105).

Додаци омега-3 масним киселинама и витамину Д могу значајно побољшати осетљивост на инсулин и смањити ризик од развоја инсулинске резистенције. Омега-3 масне киселине помажу у смањењу хроничних упала које погоршавају инсулинску резистенцију, док витамин Д игра кључну улогу у регулацији метаболизма глукозе и инсулинске осетљивости. Уклањањем недостатака ових нутријената кроз додатке исхрани, може се постићи значајно побољшање метаболичких функција и смањити ризик од развоја хроничних болести као што су дијабетес типа 2 и кардиоваскуларне болести.

4.3. ПРЕНАТАЛНА И ИСХРАНА У ДЕТИЊСТВУ – УТИЦАЈ НА РАЗВОЈ ИНСУЛИНСКЕ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ

Утицај исхране у различитим животним добима на развој инсулинске резистенције, дијабетеса типа 2, гојазности и метаболичког синдрома у одраслом добу све више постаје

препознатљив. Истраживања су показала да се метаболички поремећаји могу настати већ током феталног развоја, јер услови у интраутериним фазама и начин исхране мајке имају дугорочан утицај на метаболички развој детета, који може утицати на здравље и током целог живота. Неадекватна исхрана мајке током трудноће може довести до развоја инсулинске резистенције, гојазности и метаболичког синдрома код потомства, што указује на важност пажње и здравих навика у периоду трудноће (106).

4.3.1. Рана исхрана и метаболички поремећаји

Први метаболички поремећаји у развоју почињу током феталног периода, када услови у утроби и фетална исхрана утичу на каснији метаболизам. Истраживања су показала да је мањак нутријената током феталног развоја повезан са већим ризиком од метаболичког синдрома и гојазности у каснијем животу. Ова појава указује на адаптацију организма на слабе нутријентне услове у утроби, али касније у животу, када се особа суочи са изобиљем хране, овај адаптивни механизам може довести до метаболичког дисбаланса. Високи нивои глукокортикоида у феталном периоду такође играју важну улогу у развоју инсулинске резистенције, посебно након интраутериног ограничења раста или изложености стресним условима (106, 107).

4.3.2. Утицај мајчине исхране на развој инсулинске резистенције

Исхрана мајке током трудноће има велики значај на развој фетуса и може значајно утицати на каснији развој метаболичких поремећаја код потомства. У току феталног живота, нутритивни услови који утичу на раст и развој органа могу оставити трајне последице на метаболизам и здравље детета у одраслом добу. Недовољна исхрана мајке, која не задовољава потребе за основним нутријентима, често доводи до тога да се неадекватан развој мозга приоритетно одржава на друге органе. Ово може резултовати развојем инсулинске резистенције у периферним ткивима фетуса, при чему се више глукозе усмерава ка мозгу, а мањи део ка осталим ткивима. С друге стране, прекомерна исхрана мајке, попут прекомерног повећања тежине током трудноће, повезана је са већим ризиком од гојазности и метаболичких поремећаја код деце. Ово се често огледа у повећаној тежини новорођенчади, што касније може довести до већег ризика од хроничних болести у одраслом добу. Тип и количина угљених хидрата у исхрани мајке такође играју важну улогу у развоју инсулинске резистенције код деце. Истраживања су показала да исхрана са високим гликемијским индексом током трудноће може бити повезана са већом тежином новорођенчади и повећаним ризиком од развоја метаболичких поремећаја касније у животу.

Тиме, исхрана мајке током трудноће има дугорочне последице на развој инсулинске резистенције и метаболичке поремећаје код деце. Разумевање ових механизма је кључно за развој превентивних стратегија које укључују побољшање исхране мајке и фетуса како би се смањило ризик од хроничних болести као што су дијабетес типа 2, гојазност и кардиоваскуларне болести (108).

4.3.3. Утицај дојења и исхране током лактације на развој инсулинске резистенције и метаболичке поремећаје

Лактација игра кључну улогу у развоју метаболичких поремећаја код потомства, будући да брз добитак на тежини након рођења има значајно повишен ризик од развоја метаболичког синдрома и инсулинске резистенције у детињству и младости. Истраживања спроведена на деци која су рођена са мањом телесном тежином у односу на гестацијско доба показују да је раст након дојења повезан са смањеним осећајем ситости и већим ризиком од гојазности, хипертензије, кардиоваскуларних болести и дијабетеса типа 2 у каснијем животу.

У поређењу са децом која су добијала млечну формулу, деца која су дојена показују другачији образац раста и имају нижи ризик од развоја хипертензије, инсулинске резистенције, дислипидемије и гојазности.

Истраживања показују да исхрана са високим садржајем протеина у периоду лактације може довести до већег повећања телесне тежине и индекса телесне масе код деце у односу на дојену децу или децу која су добијала формулу са ниским садржајем протеина. На пример, истраживања су показала да су деца која су добијала формулу са ниским садржајем протеина од 3. месеца живота имала сличну тежину као дојена деца, док су деца која су добијала стандардну формулу имала већи индекс телесне масе са 2 године. Ови резултати су у складу са „хипотезом раног протеина“, која наводи да рана исхрана са високим протеинима може смањити енергетски трошак, повећати депозицију масти и повећати тежину у одраслом добу (109).

Такође, продужено дојење, односно дојење које траје дуже од 6 месеци, било је повезано са нижим индексом инсулинске резистенције (HOMA-IR) и нижим ризиком од развоја гликозне нетолеранције код деце. Међутим, постоје и контрадикторни подаци који су показали сличан ризик од кардиоваскуларних и метаболичких обољења, као и инсулинске резистенције, чак и након продуженог дојења.

Исхрана након одвајања од дојења такође игра важну улогу, јер исхрана богата мастима и шећерима може значајно повећати телесну тежину и довести до метаболичких поремећаја као што су гојазност, хипергликемија, хиперинсулинизам и хиперхолестеролемија. Ови резултати указују на значај исхране у периоду лактације и важност избора правилне исхране како би се смањио ризик од метаболичких поремећаја у будућности (110).

4.4. ПРАКТИЧНЕ СМЕРНИЦЕ У ИСХРАНИ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ИНСУЛИНСКОМ РЕЗИСТЕНЦИЈОМ

4.4.1. Препоруке у погледу избора угљених хидрата, масти и протеина

Један од најважнијих фактора у исхрани особа са инсулинском резистенцијом је избор угљених хидрата. Препоручује се смањење уноса простих шећера, који се налазе у заслађивачима, слаткишима и прекомерним количинама воћних сокова, јер они изазивају брзи пораст нивоа глукозе у крви. Уместо тога, треба се фокусирати на сложене угљене хидрате који се спорије варе и не изазивају нагле скокове глукозе. Сложени угљени хидрати, као што су интегралне житарице, поврће и махунарке, богати су влакнима и помажу у одржавању стабилних нивоа шећера у крви. Препоручује се да најмање 50-60% укупних калорија потиче од угљених хидрата, али треба да буду са ниским гликемијским индексом као што су интегрални хлеб, брашно и интегрална пиринач.

Масти су такође важан фактор у исхрани особа са инсулинском резистенцијом. Засићене масти, које се налазе у месним производима, пуномасним млечним производима и прженој храни, могу погоршати инсулинску резистенцију, па их треба уносити у минималним количинама. Препоручује се да особе са инсулинском резистенцијом замене засићене масти здравим незасићеним мастима, као што су мононезасићене и полинезасићене масти. Ове масти се налазе у маслиновом уљу, авокаду, орашастим плодовима и семенима. Посебно су корисне омега-3 масне киселине које се налазе у плавој риби попут лососа, сардина и скуше, јер имају антиинфламаторно дејство и побољшавају инсулинску осетљивост.

Дијета богата влакнима је још један кључни елемент у исхрани за особе са инсулинском резистенцијом. Влакна помажу у успоравању варења и апсорпције угљених хидрата, што доводи до стабилнијих нивоа глукозе у крви. Поврће, махунарке, интегралне житарице и воће богато влакнима треба да буду свакодневно присутни у исхрани.

Осим тога, важно је уносити довољно протеина, али и бирати изворе протеина који су нискокалорични и не садрже превише засићених масти. То значи да се препоручују извори протеина попут рибе, пилетине, ћуретине, јаја и биљних протеина из махунарки (31, 111).

4.4.2. Препоруке у погледу учесталости оброка

Поред избора правих намирница, пацијенти са инсулинском резистенцијом треба да обратe пажњу на учесталост оброка и њихов распоред током дана. Истраживања сугеришу да је боље распоредити унос калорија током дана, при чему би се око 60-70% калорија требало унети у првој половини дана, а мањи оброци у поподневним и вечерњим часовима. Доручак са ниским гликемијским индексом, који садржи сложене угљене хидрате, протеине и здраве масти, може помоћи у стабилизацији нивоа шећера и смањењу инсулинске резистенције. Пацијенти са инсулинском резистенцијом треба да избегавају обилне вечере које могу изазвати нагли пораст шећера у крви и погоршати инсулинску осетљивост (31, 112).

4.4.3. Препоруке у погледу уноса калцијума и витамина Д

Још једна важна препорука истраживања односи се на унос калцијума и витамина Д, јер постоје докази да ова два нутријента могу позитивно утицати на инсулинску осетљивост. Млечни производи са ниским садржајем масти, као и други извори калцијума, као што су тамнозелено поврће и бадеми, могу бити корисни. Такође, умерена конзумација алкохола, посебно црвеног вина у умереним количинама, не би требало да негативно утиче на инсулинску резистенцију, док су чоколаде са високим уделом какаа такође показале позитивне ефекте на смањење инфламацијских маркера повезаних са инсулинском резистенцијом (31, 113).

5. ЗАКЉУЧАК

Исхрана особа са инсулинском резистенцијом треба да буде уравнотежена, богата влакнима, мононезасићеним и полинезасићеним мастима, са ниским уделом простих шећера и засићених масти. Поред тога, важно је пратити учесталост obroка и распоред калорија током дана, са посебним нагласком на доручак и избегавање касних и обилних вечера. Имплементација ових смерница може значајно побољшати инсулинску осетљивост и смањити ризик од даљих компликација повезаних са инсулинском резистенцијом.

Ефикасност програма исхране пацијената са инсулинском резистенцијом може зависити не само од квалитета намирница, већ и од учесталости obroка и енергетског садржаја obroка. Предложено је да повећани унос калорија у првој половини дана, с посебним нагласком на обилан доручак са ниским гликемијским индексом који садржи сложене угљене хидрате, доприноси смањењу инсулинске резистенције. Поред тога, многи истраживачи препоручују споро и пажљиво конзумирање хране као део здраве исхране за особе са инсулинском резистенцијом.

У закључку, највећи изазов у контексту исхране и инсулинске резистенције лежи у успостављању и одржавању дугорочних промена у животном стилу. Стратегије које обухватају правилну исхрану, редовну физичку активност и управљање стресом морају бити интегрисане у свакодневни живот, уз подршку здравствених радника и образовање јавности о важности превенције и контроле инсулинске резистенције. Правовремено откривање и индивидуализовани приступи лечењу могу довести до значајног смањења ризика од компликација које могу проистећи из инсулинске резистенције, што ће довести до побољшања квалитета живота пацијената и смањити оптерећење здравственог система.

6. ЛИТЕРАТУРА

1. Seong J, Kang JY, Sun JS, Kim KW. Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. *Arch Pharm Res.* 2019;42(5):383-92.
2. Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. The Value of Anthropometric Measures in Nutrition and Metabolism: Comment on Anthropometrically Predicted Visceral Adipose Tissue and Blood-Based Biomarkers: A Cross-Sectional Analysis. *Nutr Metab Insights.* 2019;12:1178638819831712.
3. Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res.* 2019;16(2):118-27.
4. Tobin GS, Cavaghan MK, Hoogwerf BJ, McGill JB. Addition of exenatide twice daily to basal insulin for the treatment of type 2 diabetes: clinical studies and practical approaches to therapy. *Int J Clin Pract.* 2012;66(12):1147-57.
5. Laursen TL, Hagemann CA, Wei C, Kazankov K, Thomsen KL, Knop FK, et al. Bariatric surgery in patients with non-alcoholic fatty liver disease - from pathophysiology to clinical effects. *World J Hepatol.* 2019;11(2):138-49.
6. Pennings N, Jaber J, Ahiawodzi P. Ten-year weight gain is associated with elevated fasting insulin levels and precedes glucose elevation. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34(4):e2986.
7. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest.* 2016;126(1):12-22.
8. Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T, et al. New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome. *Endocr J.* 2022;69(2):107-13.
9. Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(2):81-7.
10. Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. Insulin Resistance. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
11. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2003;163(4):427-36.
12. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018;98(4):2133-223
13. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109 Suppl 2:S135-48.

14. Kim JK. Hyperinsulinemic-euglycemic clamp to assess insulin sensitivity in vivo. *Methods Mol Biol.* 2009;560:221-38.
15. Sumner AE, Finley KB, Genovese DJ, Criqui MH, Boston RC. Fasting triglyceride and the triglyceride-HDL cholesterol ratio are not markers of insulin resistance in African Americans. *Arch Intern Med.* 2005;165(12):1395-400.
16. Kim-Dorner SJ, Deuster PA, Zeno SA, Remaley AT, Poth M. Should triglycerides and the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio be used as surrogates for insulin resistance? *Metabolism.* 2010;59(2):299-304.
17. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
18. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003;9(3):237-52.
19. Balakumar P, Maung-U K, Jagadeesh G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res.* 2016;113(Pt A):600-609.
20. Banaszak M, Górna I, Przysławski J. Non-Pharmacological Treatments for Insulin Resistance: Effective Intervention of Plant-Based Diets-A Critical Review. *Nutrients.* 2022;14(7):1400.
21. Tamura Y, Omura T, Toyoshima K, Araki A. Nutrition Management in Older Adults with Diabetes: A Review on the Importance of Shifting Prevention Strategies from Metabolic Syndrome to Frailty. *Nutrients.* 2020;12(11):3367.
22. Napoleão A, Fernandes L, Miranda C, Marum AP. Effects of Calorie Restriction on Health Span and Insulin Resistance: Classic Calorie Restriction Diet vs. Ketosis-Inducing Diet. *Nutrients.* 2021;13(4):1302.
23. Trouwborst I, Gijbels A, Jardon KM, Siebelink E, Hul GB, Wanders L, et al. Cardiometabolic health improvements upon dietary intervention are driven by tissue-specific insulin resistance phenotype: A precision nutrition trial. *Cell Metab.* 2023;35(1):71-83.
24. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circ Res.* 2019;124(5):799-815.
25. Soop M, Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Stress-induced insulin resistance: recent developments. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10(2):181-6.
26. de Toro-Martín J, Arsenault BJ, Després JP, Vohl MC. Precision Nutrition: A Review of Personalized Nutritional Approaches for the Prevention and Management of Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2017;9(8):913.
27. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Häring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev.* 2000;21(6):585-618.

28. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
29. Perreault L, Pan Q, Schroeder EB, Kalyani RR, Bray GA, Dagogo-Jack S, et al. Regression From Prediabetes to Normal Glucose Regulation and Prevalence of Microvascular Disease in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS). *Diabetes Care*. 2019;42(9):1809-15.
30. Church TJ, Haines ST. Treatment Approach to Patients With Severe Insulin Resistance. *Clin Diabetes*. 2016;34(2):97-104.
31. Gołabek KD, Regulska-Ilow B. Dietary support in insulin resistance: An overview of current scientific reports. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(11):1577-85.
32. Lin Y, Fan R, Hao Z, Li J, Yang X, Zhang Y, et al. The Association Between Physical Activity and Insulin Level Under Different Levels of Lipid Indices and Serum Uric Acid. *Front Physiol*. 2022;13:809669.
33. Snoek FJ, Fisher L, Polonsky WH, Stuckey H, Hessler D, Tang T, et al. Overcoming psychological insulin resistance: A practical guide for healthcare professionals. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(3):619-21.
34. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376(7):641-51.
35. McGlone ER, Carey I, Veličković V, Chana P, Mahawar K, Batterham RL, et al. Bariatric surgery for patients with type 2 diabetes mellitus requiring insulin: Clinical outcome and cost-effectiveness analyses. *PLoS Med*. 2020;17(12):e1003228.
36. Purnell JQ, Dewey EN, Laferrère B, Selzer F, Flum DR, Mitchell JE, et al. Diabetes Remission Status During Seven-year Follow-up of the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):774-88.
37. Mottl AK, Alicic R, Argyropoulos C, Brosius FC, Mauer M, Molitch M, et al. KDOQI US Commentary on the KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(4):457-79.
38. Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, Vaisberg E. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(11):2020-6.
39. Zhou J, Massey S, Story D, Li L. Metformin: An Old Drug with New Applications. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10).

40. Snaith JR, Samocha-Bonet D, Evans J, Liu Z, Kowalski G, Bruce C, et al. Insulin resistance in type 1 diabetes managed with metformin (INTIMET): Study protocol of a double-blind placebo-controlled, randomised trial. *Diabet Med*. 2021;38(9):e14564.
41. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2004;27(1):256-63.
42. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. *Curr Diab Rep*. 2019;19(12):151.
43. Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci Pract*. 2017;3(1):3-14.
44. Slomski A. Semaglutide's Weight-Loss Benefits Were Sustained in a 2-Year Study. *JAMA*. 2021;326(24):2464.
45. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-16.
46. Zheng H, Liu M, Li S, Shi Q, Zhang S, Zhou Y, et al. Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors in Non-Diabetic Adults With Overweight or Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:706914.
47. Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R, Crowe S, Lund SS, Woerle HJ, et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2016;13(2):119-26.
48. Dhuli K, Naureen Z, Medori MC, Fioretti F, Caruso P, Perrone MA, et al. Physical activity for health. *J Prev Med Hyg*. 2022;63(2 Suppl 3):E150-E159.
49. Warburton DER, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(5):541-56.
50. Rueggsegger GN, Booth FW. Health Benefits of Exercise. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(7):a029694.
51. Schmidt SCE, Tittlbach S, Bös K, Woll A. Different Types of Physical Activity and Fitness and Health in Adults: An 18-Year Longitudinal Study. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1785217.
52. Wennman H, Borodulin K. Associations between physical activity types and reaching the physical activity guidelines: The FinHealth 2017 Study. *Scand J Med Sci Sports*. 2021;31(2):418-26.
53. Małkowska P. Positive Effects of Physical Activity on Insulin Signaling. *Current Issues in Molecular Biology*. 2024; 46(6):5467-87.
54. Venkatasamy VV, Pericherla S, Manthuruthil S, Mishra S, Hanno R. Effect of Physical activity on Insulin Resistance, Inflammation and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(8):1764-6.

55. Bird SR, Hawley JA. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2017;2(1):e000143.
56. Balkau B, Mhamdi L, Oppert JM, Nolan J, Golay A, Porcellati F, et al. Physical activity and insulin sensitivity: the RISC study. *Diabetes*. 2008;57(10):2613-8.
57. Hong HR, Jeong JO, Kong JY, Lee SH, Yang SH, Ha CD, et al. Effect of walking exercise on abdominal fat, insulin resistance and serum cytokines in obese women. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2014;18(3):277-85.
58. Espinosa-Salas S, Gonzalez-Arias M. Nutrition: Micronutrient Intake, Imbalances, and Interventions. 2023 Sep 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
59. Lukaski HC. Vitamin and mineral status: effects on physical performance. *Nutrition*. 2004;20(7-8):632-44.
60. Morris AL, Mohiuddin SS. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): May 1, 2023. Biochemistry, Nutrients.
61. Pointer SD, Rickstrew J, Slaughter JC, Vaezi MF, Silver HJ. Dietary carbohydrate intake, insulin resistance and gastro-oesophageal reflux disease: a pilot study in European- and African-American obese women. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(9):976-88
62. MacDonald I.A. A review of recent evidence relating to sugars, insulin resistance and diabetes. *Eur. J. Nutr*. 2016;55:17–23.
63. Yang W, Jiang W, Guo S. Regulation of Macronutrients in Insulin Resistance and Glucose Homeostasis during Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2023;15(21):4671.
64. Cha SH, Wolfgang M, Tokutake Y, Chohnan S, Lane MD. Differential effects of central fructose and glucose on hypothalamic malonyl-CoA and food intake. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(44):16871-5.
65. Zhang DM, Jiao RQ, Kong LD. High Dietary Fructose: Direct or Indirect Dangerous Factors Disturbing Tissue and Organ Functions. *Nutrients*. 2017;9(4):335.
66. Giuntini EB, Sardá FAH, de Menezes EW. The Effects of Soluble Dietary Fibers on Glycemic Response: An Overview and Futures Perspectives. *Foods*. 2022;11(23):3934.
67. Weickert MO, Pfeiffer AFH. Impact of Dietary Fiber Consumption on Insulin Resistance and the Prevention of Type 2 Diabetes. *J Nutr*. 2018;148(1):7-12.
68. Breneman CB, Tucker L. Dietary fibre consumption and insulin resistance - the role of body fat and physical activity. *Br J Nutr*. 2013 Jul 28;110(2):375-83. doi: 10.1017/S0007114512004953. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23218116.

69. Heikkilä HM, Krachler B, Rauramaa R, Schwab US. Diet, insulin secretion and insulin sensitivity – the Dose–Responses to Exercise Training (DR’s EXTRA) Study (ISRCTN45977199). *Br J Nutr.* 2014;112(9):1530–41.
70. Damsgaard C, Biltoft-Jensen A, Tetens I, et al. Whole-grain intake, reflected by dietary records and biomarkers, is inversely associated with circulating insulin and other cardiometabolic markers in 8- to 11-year-old children. *J Nutr.* 2017;147(5):816–24.
71. Vinoy S, Meynier A, Goux A, et al. The effect of a breakfast rich in slowly digestible starch on glucose metabolism: A statistical metaanalysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2017;9(4):318.
72. MacNeil S, Rebry RM, Tetlow IJ, Emes MJ, McKeown B, Graham TE. Resistant starch intake at breakfast affects postprandial responses in type 2 diabetics and enhances the glucose-dependent insulinotropic polypeptide–insulin relationship following a second meal. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2013;36(12):1187–95.
73. Riccardi G, Rivellese AA. Dietary treatment of the metabolic syndrome—The optimal diet. *Br. J. Nutr.* 2000;83:S143–S148.
74. Montgomery MK, Osborne B, Brown SH, Small L, Mitchell TW, Cooney G, Turner N. Contrasting metabolic effects of medium-versus long-chain fatty acids in skeletal muscle[S] *J. Lipid Res.* 2013;54:3322–33.
75. Watanabe S, Tsujino S. Applications of Medium-Chain Triglycerides in Foods. *Front Nutr.* 2022;9:802805.
76. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015;11:577–91.
77. Guo X, Li X, Yang W, Liao W, Shen JZ, Ai W, et al. Metformin Targets Foxo1 to Control Glucose Homeostasis. *Biomolecules.* 2021;11:873.
78. Wu T, Little T, Bound MJ, Borg M, Zhang X, Deacon CF, Horowitz M, et al. A protein preload enhances the glucose-lowering efficacy of vildagliptin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39:511–7.
79. Ma J, Stevens JE, Cukier K, Maddox AF, Wishart JM, Jones KL, et al. Effects of a protein preload on gastric emptying, glycemia, and gut hormones after a carbohydrate meal in diet-controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1600–2.
80. Dugardin C, Fleury L, Touche V, Ahdach F, Lesage J, Tenenbaum M, et al. An Exploratory Study of the Role of Dietary Proteins in the Regulation of Intestinal Glucose Absorption. *Front Nutr.* 2022;8:769773.

81. Chen GC, Arthur R, Qin LQ, Chen LH, Mei Z, Zheng Y, et al. Association of Oily and Non-oily Fish Consumption and Fish Oil Supplements With Incident Type 2 Diabetes: A Large Population-Based Prospective Study. *Diabetes Care*. 2021;44(3):672-80.
82. Chen S, Miki T, Fukunaga A, Eguchi M, Kochi T, Nanri A, et al. Associations of serum amino acids with insulin resistance among people with and without overweight or obesity: A prospective study in Japan. *Clin Nutr*. 2022;41(8):1827-833.
83. Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab*. 2009;9:311–26.
84. Vanweert F, Schrauwen P, Phielix E. Role of branched-chain amino acid metabolism in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes-related metabolic disturbances BCAA metabolism in type 2 diabetes. *Nutr. Diabetes*. 2022;12:35.
85. Vanweert F, de Ligt M, Hoeks J, Hesselink MK, Schrauwen P, Phielix E. Elevated plasma branched-chain amino acid levels correlate with type 2 diabetes-related metabolic disturbances. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2021;106:e1827–e1836.
86. Drábková P, Šanderová J, Kovařík J, Kanďár R. An assay of selected serum amino acids in patients with type 2 diabetes mellitus. *Adv. Clin. Exp. Med*. 2015;24:447–51.
87. Wallace IR, McEvoy CT, Hunter SJ, et al. Dose-response effect of fruit and vegetables on insulin resistance in people at high risk of cardiovascular disease: A randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3888–96.
88. Dhillon PK, Bowen L, Kinra S, et al. Indian Migration Study Group. Legume consumption and its association with fasting glucose, insulin resistance and type 2 diabetes in the Indian Migration Study. *Public Health Nutr*. 2016;19(16):3017–26.
89. Yeo R, Yoon Sr, Kim OY. The association between food group consumption patterns and early metabolic syndrome risk in non-diabetic healthy people. *Clin Nutr Res*. 2017;6(3):172–82.
90. Cavallo DN, Horino M, Mc Carthy WJ. Adult intake of minimally processed fruits and vegetables: Associations with cardiometabolic disease risk factors. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116(9):1387–94.
91. Wang B, Liu K, Mi M, Wang J. Effect of fruit juice on glucose control and insulin sensitivity in adults: A meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(4):e95323.
92. Silveira JQ, Dourado GK, Cesar TB. Red-fleshed sweet orange juice improves the risk factors for metabolic syndrome. *Int J Food Sci Nutr*. 2015;66(7):830–6.
93. Mirabelli M, Chiefari E, Arcidiacono B, Corigliano DM, Brunetti FS, Maggisano V, et al. Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases. *Nutrients*. 2020;12(4):1066.

94. Mattei J, Sotos-Prieto M, Bigornia SJ, Noel SE, Tucker KL. The Mediterranean diet score is more strongly associated with favorable cardiometabolic risk factors over 2 years than other diet quality indexes in Puerto Rican adults. *J Nutr.* 2017;147(4):661–9.
95. Vetrani C, Verde L, Colao A, Barrea L, Muscogiuri G. The Mediterranean Diet: Effects on Insulin Resistance and Secretion in Individuals with Overweight or Obesity. *Nutrients.* 2023;15(21):4524.
96. Arisawa K, Uemura H, Yamaguchi M, et al. Associations of dietary patterns with metabolic syndrome and insulin resistance: A crosssectional study in a Japanese population. *J Med Invest.* 2014;61(3–4): 333–44.
97. Pohlmeier AM, Phy JL, Watkins P, Boylan M, Spallholz J, Harris KS, et al Effect of a low-starch/low-dairy diet on fat oxidation in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2014;39(11):1237-44.
98. Clayton ZS, Scholar KR, Shelechi M, et al. Influence of resistance training combined with daily consumption of an egg-based or bagel-based breakfast on risk factors for chronic diseases in healthy untrained individuals. *J Am Coll Nutr.* 2015;34(2):113–9.
99. Perfilyev A, Dahlman I, Gillberg L, et al. Impact of polyunsaturated and saturated fat overfeeding on the DNA-methylation pattern in human adipose tissue: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(4):991–1000.
100. Kahleova H, Belinova L, Malinska H, et al. Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced energy regimen for patients with type 2 diabetes: A randomized crossover study. *Diabetologia.* 2014;57(8):1552–60.
101. Lombardo M, Bellia A, Padua E, et al. Morning meal more efficient for fat loss in a 3-month lifestyle intervention. *J Am Coll Nutr.* 2014;33(3): 198–205.
102. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. Effects of calorific intake timing on insulin resistance and hyperandrogenism in lean women with polycystic ovary syndrome. *Clin Sci (Lond).* 2013;125(9):423–32.
103. Huang T, Wahlqvist ML, Xu T, Xu A, Zhang A, Li D. Increased plasma n-3 polyunsaturated fatty acid is associated with improved insulin sensitivity in type 2 diabetes in China. *Mol. Nutr. Food Res.* 2010;54:S112–S119.
104. Sinha S, Haque M, Lugova H, Kumar S. The Effect of Omega-3 Fatty Acids on Insulin Resistance. *Life (Basel).* 2023;13(6):1322.
105. Argano C, Mirarchi L, Amodeo S, Orlando V, Torres A, Corrao S. The Role of Vitamin D and Its Molecular Bases in Insulin Resistance, Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease: State of the Art. *Int J Mol Sci.* 2023;24(20):15485.
106. Blasetti A, Quarta A, Guarino M, Cicolini I, Iannucci D, Giannini C, et al. Role of Prenatal Nutrition in the Development of Insulin Resistance in Children. *Nutrients.* 2022;15(1):87.

107. Duttaroy AK, Basak S. Maternal dietary fatty acids and their roles in human placental development. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids.* 2020;155:102080.
108. Vipin VA, Blesson CS, Yallampalli C. Maternal low protein diet and fetal programming of lean type 2 diabetes. *World J. Diabetes.* 2022;13:185–202.
109. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(5):1043-54.
110. Das UN. Breastfeeding prevents type 2 diabetes mellitus: but, how and why? *Am J Clin Nutr.* 2007;85(5):1436-7.
111. Barazzoni R, Deutz NEP, Biolo G, Bischoff S, Boirie Y, Cederholm T, et al. Carbohydrates and insulin resistance in clinical nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. *Clin Nutr.* 2017;36(2):355-63.
112. Alkhulaifi F, Darkoh C. Meal Timing, Meal Frequency and Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2022;14(9):1719.
113. Lesani A, Djafarian K, Akbarzade Z, Janbozorgi N, Shab-Bidar S. Meal-specific dietary patterns and their contribution to habitual dietary patterns in the Iranian population. *Br J Nutr.* 2022;11:1-10.