



Утицај исхране и суплементације: улога хрома и алфа
липоинске киселине

-Мастер рад-

Студент

Кристина Радовић

Ментор

Доц. др Александра Стојановић

Крагујевац, 2025

Садржај

1. Увод	4
1.1. Класификација дијабетес мелитуса	4
1.1.1. Дијабетес мелитус тип 1	5
1.1.2. Дијабетес мелитус тип 2	6
1.1.3. Гестациски дијабетес	7
1.1.4. Генетски дефекти β ћелија	8
1.1.5. Дијабетес изазван лековима или хемикалијама	9
1.2. Исхрана код особа са дијабетес мелитусом	9
1.3. Физичка активност и дијабетес мелитус	12
1.4. Компликације дијабетес мелитуса	13
1.4.1. Хипогликемија	14
1.4.2. Хипергликемија	14
1.4.3. Дијабетесна нефропатија	15
1.4.4. Дијабетесно стопало	15
1.4.5. Дијабетесна неуропатија	16
1.4.6. Дијабетесна ретинопатија	17
1.5. Терапија дијабетес мелитуса	18
1.6. Витамини и дијабетес мелитус	19
1.7. Хром	25
1.7.1. Безбедност употребе хрома у суплементацији	27
1.7.2. Хром хлорид	27
1.7.3. Хром фталоцианин хлорид	28
1.7.4. Хром пиколинат	28
1.7.5. Хром и дијабетес мелитус	29
1.8. Алфа липоинска киселина	29
1.8.1. Алфа липоинска киселина и метаболизам глукозе	30
1.8.2. Ефекат алфа липоинске киселине на бета ћелије панкреаса	31
1.8.3. Алфа-липоинска киселина и дијабетесна полинеуропатија	32
2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА	33
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД	34
3.1. Детаљи о истраживачком приступу: анализа литературе	34
4. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА	36

4.1.Приказ најзначајнијих резултата из студија	36
5. ЗАКЉУЧАК	44
6. ЛИТЕРАТУРА	45
САЖЕТАК	49

1. Увод

Дијабетес мелитус се односи на групу метаболичких процеса, односно болести чији је главни показатељ хипергликемија, повећање нивоа глукозе у крви. Неколико патогених процеса је укључено у развој дијабетеса. Они се крећу од аутоимуног уништавања β ћелија панкреаса са последичним недостатком инсулина до абнормалности које резултирају резистенцијом на деловање инсулина. Основа абнормалности у метаболизму угљених хидрата, масти и протеина код дијабетеса је дефицитарно деловање инсулина на циљна ткива. Недовољно деловање инсулина је резултат неадекватног лучења инсулина и/или смањеног одговора ткива на инсулин у једној или више тачака у сложеним путевима деловања хормона. Поремећај секреције инсулина и дефекти у деловању инсулина често коегзистирају код истог пацијента, и често је нејасно која је абнормалност, ако је само једна, примарни узрок хипергликемије.

Тешка хипергликемија доводи до симптома као што су полиурија, замор, сметње вида, подложност инфекцијама, губитак перформанси, нагли губитак телесне тежине. Уколико се не лечи на време и адекватно, хронична хипергликемија може изазвати проблеме са лучењем инсулина што је касније повезано са дуготрајним оштећењем и дисфункцијом различитих ткива и органа као што су срце и крвни судови, очи, нервни систем, бубрези (1).

1.1. Класификација дијабетес мелитуса

Одређивање типа дијабетеса често зависи од околности присутних у време постављања дијагнозе, а многи дијабетичари се не уклапају лако у једну класу, односно тип дијабетеса. На пример, особа са гестацијским дијабетес мелитусом може наставити да има хипергликемију и након порођаја и може се утврдити да заправо има дијабетес мелитус тип 2. Алтернативно, особа која добије дијабетес због високих доза егзогених стероида може постати нормогликемична након што се примена глукокортикоида прекине, али се онда може јавити дијабетес много година касније након поновљених епизода панкреатитиса (2).

1.1.1. Дијабетес мелитус тип 1

Дијабетес мелитус тип 1 представља поремећај секреције инсулина услед (претежно) имунолошки посредованог уништавања бета ћелија панкреаса што за последицу има у великом броју случајева апсолутни недостатак инсулина. Овај тип дијабетеса има свега 5-10% популације. Аутоимуно уништавање β ћелија има генетску предиспозицију и такође је повезано са факторима средине који су још увек слабо дефинисани. Иако су пацијенти који имају овај тип дијабетеса ретко гојазни, присуство гојазности није некомпатибилно. Код одраслих особа се може јавити и такозвани LADA (латентни аутоимуни дијабетес код одраслих) који се односи на дијабетес мелитус код особа са аутоимуним болестима и карактерише као постепени и спорији губитак способности лучења инсулина (1).

Клиничка хетерогеност код дијабетес мелитуса тип 1 се огледа кроз разлике у ризику од компликација, што је повезано са широким спектром фактора, од хипергликемије и дужег трајања дијабетеса до расе, етничке припадности и социоекономских фактора. Већа резидуална функција бета ћелија даје мањи ризик од микроалбуминурије и ретинопатије. Ови пацијенти су такође склони другим аутоимуним поремећајима као што су Хашимотов тироидитис, Адисонова болест, витилиго, целијакија, аутоимуни хепатитис, мијастенија гравис и пернициозна анемија.

Генетски фактори и фактори животне средине, и њихова интеракција утичу на више механизма као што су аутоимуност, смањена маса бета ћелија, запаљење, дефекти лучења инсулина, који могу у различитом степену допринети развоју и напредовању дијабетеса код сваког појединца. Ова индивидуална варијабилност доводи до хетерогености унутар дијабетеса.

Неке од компликација дијабетес мелитуса тип 1 могу бити микроваскуларне и макроваскуларне. Кардиоваскуларне болести постају све чешћа компликација макроваскуларног типа. Компликације микроваскуларног типа као што су ретинопатија, нефропатија, неуропатија могу се смањити адекватном инсулинском терапијом (3).

1.1.2. Дијабетес мелитус тип 2

Дијабетес мелитус тип 2 карактерише смањење деловања инсулина са прогресивним губитком функција бета ћелија панкреаса. Функционални поремећаји су присутни много пре клиничке манифестације дијабетеса (1).

Инсулинска резистенција се манифестује као смањење способности инсулина да активира инсулинску ћелијску сигналну каскаду и последично стимулише ћелијске процесе посредоване инсулином. Патофизиологија дијабетес мелитуса тип 2 првенствено је вођена индукцијом инсулинске резистенције скелетних мишића.

С обзиром на чињеницу да је скелетни мишић главни орган за одлагање глукозе након оброка, инсулинска резистенција значајно ограничава капацитет клиренса глукозе код особа са дијабетесом.

Са епидемиолошке стране, дијабетес мелитус тип 2 је постао озбиљан проблем уз алармантну стопу пораста у земљама у развоју. Иако је старење фактор ризика за појаву дијабетеса, растућа стопа гојазности у детињству довела је до тога да дијабетес мелитус тип II постаје чешћи код деце, тинејџера и адолесцената што представља озбиљну појаву епидемије и нови проблем јавног здравља.

Значајне епидемиолошке студије су показале да је гојазност најважнији фактор ризика за настанак дијабетес мелитуса тип 2.

Значајан утицај на развијање дијабетес мелитуса има начин живота као што су седентарни начин живота, физичка неактивност, пушење, конзумирање алкохола (3).

Поред тога, исхрана се сматра важним фактором за настанак дијабетес мелитуса тип 2.

Гојазност је растући проблем јавног здравља који повећава ризик од развоја срчаних болести, дијабетес мелитуса тип 2 и остеоартритиса. Губитак тежине може смањити ризик од развоја наведених здравствених проблема али и упркос томе нивои гојазности остају високи. Постизање и одржавање тежине је изазов за многе појединце и управо из тог разлога код неких пацијената постоји потреба за узимањем лекова како би могли да изгубе тежину и спрече поновно добијање тежине.

Тако је на пример агониста рецептора пептида 1 сличног глукагону првобитно развијен и коришћен за лечење дијабетес мелитуса тип 2 али је касније утврђено да су ти лекови ефикасни не само за смањење нивоу глукозе у крви већ и за смањење телесне тежине.

Сходно томе развијена је примена лираглутида од 3мг једном дневно супкутано за лечење гојазности. До резултата долази тако што лекови из ове групе смањују апетит и глад а повећавају осећај ситости.

У педијатрији, клиничка класификација дијабетес мелитуса може бити врло изазовна. Већа гојазност и етичка мешавина могу убрзати почетак дијабетес мелитуса тип 2 у детињству. Иако је дијабетесна кетоацидоза чешћа код дијабетеса тип 1, токсичност бета ћелија изазвана хипергликемијом може подстаћи кетоацидозу код 29% особа са дијабетесом тип 2. На основу свега наведеног Ц пептид може бити низак при дијагнози дијабетес мелитуса тип 2 и нормалан током неких фаза дијабетес мелитуса тип 1, што отежава класификацију дијабетеса (1).

Из тог разлога постоји термин „дијабетес тип 1,5“, „двоструки дијабетес“ који је коришћен за гојазне адолесценте са клиничком дијагнозом дијабетеса тип 2 који су позитивни на аутоантитела (1).

1.1.3. Гестациски дијабетес

Гестациски дијабетес је честа компликација која се јавља током трудноће и представља спонтано развијање хипергликемије. Гестациски дијабетес мелитус носи ризик и за мајку и за новорођенче. Дијагноза гестациског дијабетес мелитуса може да се постави уколико било која вредност глукозе у плазми буде прекорачена:

- Наташте >92мг/дл (5,1 ммол/л)
- Први сат >180мг/дл (10,00 ммол/л)
- Други сат >153мг/дл (8,5ммол/л)

ОГТТ треба урадити ујутру након гладовања преко ноћи од најмање 8 сати.

У раној трудноћи секреција инсулина се повећава, док је осетљивост на инсулин непромењена, смањена, или се чак у неким случајевима може и повећати. Средином трудноће осетљивост на инсулин почиње прогресивно да опада и погоршава се током

остатка трудноће. Из тог разлога се гестацијски дијабетес мелитус обично развија у касном другом триместру и углавном нестаје након порођаја.

Фактори ризика који утичу на развијање гестацијског дијабетеса могу бити прекомерна тежина, гојазност, старосна доб мајке, недовољан унос микронутријената. Гестацијски дијабетес у великом броју случајева престаје након порођаја али може имати дугорочне последице које укључују развој дијабетес мелитуса тип 2, кардиоваскуларних болести, гојазност. Нажалост још увек не постоји прихваћена стратегија за превенцију осим адекватне исхране и физичке активности.

Жене са гестацијским дијабетесом могу имати и до 10 пута већи ризик за развој дијабетес мелитуса тип 2 у неком тренутку живота. Вежбање пре трудноће је повезано са смањењем ризика од развоја гестацијског дијабетеса током трудноће.

Редовно вежбање у трајању од 30 минута 3-4 пута недељно повољно утиче на целокупно здравствено стање труднице, укључујући и смањење ризика од прееклампсије као и хипертензије (5).

1.1.4. Генетски дефекти β ћелија

Неколико облика дијабетеса је повезано са моногенетским дефектима у функцији β ћелија. Ови облици дијабетеса се често карактеришу појавом хипергликемије у раном добу, углавном до 25.-године. Наслеђује се по аутозомно доминантном обрасцу. До данас су идентификоване абнормалности на 6 генетских локуса на различитим хромозомима. Најчешћи облик је мутација на хромозому 12 у јетреном транскрипционом фактору који се назива нуклеарни фактор хепатоцита (HNF)-1 α . Други облик је повезан са мутацијама у гену глукокиназе на хромозому 7п и резултира дефектним молекулом глукокиназе. Глукокиназа претвара глукозу у глукоза-6-фосфат, чији метаболизам заузврат стимулише лучење инсулина од стране β ћелија. Дакле, глукокиназа служи као „сензор глукозе“ за β ћелију.

Због дефекта у гену за глукокиназу, повећани нивои глукозе у плазми су неопходни да би се изазвали нормални нивои лучења инсулина (6).

1.1.5. Дијабетес изазван лековима или хемикалијама

Многи лекови могу пореметити лучење инсулина. Ови лекови можда не изазивају дијабетес сами по себи али могу изазвати дијабетес код особа са инсулинском резистенцијом. У таквим случајевима класификација је нејасна јер је редослед или релативни значај дисфункције β ћелија и инсулинске резистенције непознат. Одређени токсини као што је вакор, отров за пацове и интравенски пентамидин могу трајно уништити β ћелије панкреаса. Такође постоје многи лекови и хормони који могу да угрозе деловање инсулина, смањују осетљивост ткива на инсулин или повећавају ниво глукозе у крви, Примери за то су никотинска киселина и глукокортикоиди. Пријављено је да се код пацијената који примају интерферон- α може покренути аутоимуни процес, укључујући и стварање аутоантителима на β ћелије острваца, и у одређеним случајевима озбиљан недостатак инсулина (6).

1.2. Исхрана код особа са дијабетес мелитусом

Неадекватна исхрана је водећи узрок лошег здравља. Приоритети у исхрани засновани на доказима укључују повећан унос воћа, поврћа, орашастих плодова, махунарки, рибе, и минимално обрађених житарица, мало црвеног меса, прерађеног меса и хране богате рафинисаних скробом, транс мастима и додатим шећером.

Редовна конзумација функционалне хране може бити повезана са побољшаним антиоксидационим и антиинфламаторним одговором, инсулинском осетљивошћу и бољом регулацијом нивоа холестерола који се сматрају кључним за превенцију и лечење дијабетес мелитуса тип 2 (7).

Воће, поврће, риба, маслиново уље, орашасте плодови, служе као модел за функционалну храну засновану на њиховом природном садржају полифенола, терпеноида, флавоноида и незасићених масних киселина. Полифеноли унутар медитеранске исхране, као и биљке богате полифенолима као што су зелени чај, кафа, црни чај показале су клинички значајне предности на метаболичке и микроваскуларне активности, снижавање холестерола и глукозе наташте, као и упале код особа са дијабетес мелитусом тип 2 (7).

Хидрокситирол, главни полифенол маслиновог уља, побољшава профил липида, гликемију и осетљивост на инсулин, спречава оксидативне и инфламаторне процесе.

Ресвератол, који се налази у грожђу и производима од грожђа, показало се да повећава унутарћелијски транспорт глукозе и смањује секрецију инсулина.

Неке од биљака које утичу повољно на регулацију дијабетес мелитуса као и превенцију су алоја вера, цимет, горка диња, екстракт боровнице, ђумбир, пискавица (7).

Истраживања су показала да је исхрана сиромашна влакнима као и честа конзумација прерађеног меса, безалкохолних и алкохолних пића повезана са развојем дијабетес мелитуса тип 2 (4).

Када се говори о угљеним хидратима, основна улога угљених хидрата у организму јесте стварање енергије. Поред тога они учествују у стварању не-есенцијалних аминокиселина, обезбеђују нормалан метаболизам масти, одржавају нормалну функцију дигестивног тракта. У исхрани људи уносом угљених хидрата требало би обезбедити преко 50% унетих калорија. Када су труднице у питању, препоруке за унос угљених хидрата у првој половини трудноће су 270-310 грама дневно, док се у другој половини те вредности повећавају на 310-350 грама дневно. Уколико се угљени хидрати унесу у већим количинама организам их претвара у масти и депонује у различитим органима. Намирнице које обезбеђују довољан унос угљених хидрата су пре свега житарице и поврће (садрже велику количину скроба), воће и производи од воћа (моно и олигосахариди). Различити извори угљених хидрата имају променљиву брзину варења, што самим тим утиче да ниво глукозе у крви и инсулина варирају. Гликемијски индекс (ГИ) представља параметар који показује брзину раста нивоа глукозе у крви након узимања одређене врсте намирница. Према ГИ храна се дели на храну са ниским ($GI \leq 55$), средњим ($GI 56-69$) и високим ($GI \geq 70$) гликемијским индексом. Храна са високим ГИ доводи до наглог пораста нивоа глукозе у крви који веома брзо опада, док храна са ниским ГИ садржи угљене хидрате који се спорије варе што доводи до мањег постпрандијалног скока глукозе у крви (8).

Током година, многи различити режими исхране су проучавани као могуће алтернативе лечења особа са дијабетес мелитусом. Процењена је ефикасност нискокалоричних дијета, дијета са различитим пропорцијама масти, протеина и угљених хидрата. Све већи број клиничких студија указује на то да се дијабетес мелитус тип 2 и са њим повезане компликације могу спречити или одложити код особа са високим ризиком редовним уносом хране која се може сматрати функционалном и која утиче на контролу гликемије, регулацију

крвног притиска, активацију антиоксидационих ензима, цревну микробиоту и потискивање прекомерне производње проинфламаторних цитокина током дијабетеса.

Једна од отежавајућих околности када је редуковање исхране код особа са дијабетес мелитусом у питању је та што тешку гојазност често прати непрестана глад без осећаја ситости, што доводи до хроничног преједања и појачаног накупљања висцеларног масног ткива. Код таквих особа је процес развоја метаболичког синдрома уобразан и самим тим је смањење телесне тежине скоро немогуће (8).



Слика 1. Пирамида медитеранске исхране. Доступно на: <https://drvelicki.com/hrana-kaolek/mediteranska-ishrana-i-zdravlje>.

1.3. Физичка активност и дијабетес мелитус

Током било које физичке активности улазак глукозе у активне скелетне мишиће се повећава кроз путеве независне од инсулина.

Ниво глукозе у крви се одржава повећањем производње глукозе у јетри и мобилизацијом слободних масних киселина, које могу бити оштећене инсулинском резистенцијом или дијабетесом. Побољшање системске, моздане, хепатичке и инсулинске осетљивости након било које физичке активности може трајати од 2 до 72 сата, са смањењем глукозе у крви.

Осим тога, редовна физичка активност побољшава функцију β ћелија, осетљивост на инсулин, васкуларну функцију и микробиоту црева. Све ово може довести до бољег контролисања дијабетес мелитуса, као и до смањења учесталости компликација.

Краткотрајни аеробни тренинг побољшава осетљивост на инсулин код одраслих са дијабетес мелитусом тип 2, упоредо са побољшаном функцијом митохондрија.

Интензивни аеробни тренинг током 7 дана може побољшати гликемију без смањења телесне тежине преко повећаног одлагања глукозе стимулисане инсулином и супресије производње глукозе у јетри.

Вежбе са оптерећењем код одраслих особа са дијабетес мелитусом тип 2 обично резултирају побољшањем снаге за 10-15%, минералне густине костију, крвог притиска, профила липида, масе скелетних мишића и осетљивости на инсулин. Недавна истраживања показују да је тренинг високог интензитета кориснији од тренинга ниског или умереног интензитета за укупан статус глукозе и умерено смањење нивоа инсулина код одраслих особа са дијабетес мелитусом тип 2. Показало се да две недеље поподневног тренинга високог интензитета побољшава гликемију праћену континуираним мониторингом глукозе, док јутарњи тренинг може повећати ниво глукозе у данима вежбања, посебно ако се спроводи наташте.

Тренинг високог интензитета такође значајно побољшава кондицију и смањује HbA1c као и индекс телесне масе код одраслих особа са дијабетес мелитусом тип 2 (9).

Одређен број студија указује на то да редовна физичка активност помаже у спречавању прогресије и настанку компликација дијабетес мелитуса тип 2 тако што смањује ниво инфламаторних маркера у плазми. Неке студије указују и на то да је антиинфламаторни ефекат вежбања повезан са врстом и интензитетом вежбања (10).

С друге стране комбинација аеробних тренинга и тренинга са оптерећењем може бити доста ефикаснија и делотворнија од појединачних и једноличних тренинга.

Губитак тежине само уз физичку активност је релативно мали, иако је могућ уз 1 или више сати вежбања током сваког дана. Такође, редовно вежбање без губитка телесне масе доводи до смањења абдоминалне поткожне и висцеларне масти и спречити даље повећање телесне тежине. Код жена у постменопаузи са дијабетес мелитусом тип 2 је на сличан начин дошло до смањења висцеларног масног ткива уз вежбање и одређена ограничења у исхрани (9).

1.4. Компликације дијабетес мелитуса

Ток дијабетеса обележен је развојем хроничних компликација које, осим што утичу на здравље, утичу и на квалитет живота пацијента. Многобројни фактори утичу на то да ли ће се и у којој мери развити нека компликација. Физичка активност, исхрана, редовна и адекватна употреба медикамената су једни од главних фактора за смањење ризика од појаве компликација (11).



Графикон 1. Компликације дијабетес мелитуса

1.4.1. Хипогликемија

Особе које лече гликемију само уз помоћ физичке активности и избалансиране исхране имају минималан ризик од развоја хипогликемије. С друге стране особе које користе лекове за регулација гликемије и уз то редовно вежбају имају већи ризик за развој хипогликемије ако давање инсулина и вежбање није временски усклађено (9).

На пример, давање инсулина пре вежбања повећава ризик од хипогликемије током вежбања, тако да се морају узети у обзир и доза инсулина и време (9).

Већина студија акутног вежбања испитивала је ефекте на гликемију око доручка, показујући боље управљање аеробним вежбама лаганог или умереног интензитета које се обављају након оброка, међутим ова гликемијска „корист“ се не мора нужно односити на ручак. Већина студија које су рађене на ову тему је показала да вежбање након оброка обезбеђује бољу контролу глукозе ублажавањем акутних скокова гликемије, а већа потрошња енергије смањује гликемију без обзира на интензитет или тип вежбања (9).

Угљени хидрати могу бити потребни ако постоји могућност да ће ниво глукозе у крви пре вежбања довести до хипогликемије током или после вежбања или ако се доза лека не смањи због компензације. За друге лекове који се узимају орално није потребно прилагођавање дозе или уношење угљених хидрата (10).

1.4.2. Хипергликемија

Активности које су кратке и интензивне могу изазвати пролазно повећање глукозе у крви које остаје повишено и након неког временског периода. Симптоми изражене хипергликемије укључују полиурију, полидипсију, губитак тежине, понекад са полифагијом и замагљен вид. Поремећај раста и подложност одређеним инфекцијама такође може да прати хроничну хипергликемију. Акутне, и по живот опасне последице неконтролисаног дијабетеса су хипергликемије са кетоацидозом или некетотични хиперосмоларни синдром (9). Ако се не лече или се лече неадекватно може доћи до озбиљних компликација које укључују отказивање органа и смрт. Морталитет у првих 48-72 сата се јавља код 50% случајева хипергликемисјке кризе због церебралног едема (12).

Додатни инсулин (код особа које су на терапији инсулином) или „хлађење“ тренингом нижег интензитета након интензивних активности могу се користити за смањење повишених вредности глукозе у крви, иако у већини случајева није потребно лечење (10).

1.4.3. Дијабетесна нефропатија

Дијабетесна нефропатија је једна од најчешћих компликација код узрапредовалог облика дијабетес мелитуса. Патогенеза развоја и прогресије дијабетесне нефропатије је сложена и мултифакторска и укључује многобројне путеве и медијаторе. Развојни механизам дијабетесне нефропатије је резултат абнормалне хомеостазе, која укључује хемодинамске абнормалности, метаболичке поремећаје и синтезу хормона као што је Ang-II.

Мушкарци показују брже напредовање дијабетесне нефропатије у односу на жене и чешће се подвргавају дијализној терапији, али је стопа смртности током дијализне терапије већа код жена него код мушкараца.

Полни хормони могу бити кључ за објашњење ових разлика код мушкараца и жена, сугеришући на то да су жене заштићене естрогенима, ометајући напредовање недијабетичне болести бубрега, пре менопаузе. Међутим, код особа са дијабетес мелитусом ова заштита је ублажена. Насупрот томе, тестостерон убрзава развој недијабетичне хроничне болести бубрега (13).

1.4.4. Дијабетесно стопало

Улцерација дијабетесног стопала је врло озбиљна компликација дијабетес мелитуса и најчешћи узрок хоспитализације пацијената са дијабетес мелитусом. У патофизиологији дијабетесне улцерације стопала јако је важна полинеуропатија. Правилно придржавање стандардних стратегија лечења може смањити високу стопу ампутације. Познати фактори ризика за улцерацију дијабетесног стопала су: старосна доб пацијента, претходне улцерације и сензомоторна дијабетесна полинеуропатија. Према епидемиолошким подацима, само неуропатија је одговорна за преко 50% случајева синдрома дијабетесног стопала. Ишемијско, неуропатско, дистрофично ткиво је подложно инфекцијама и повредама.

Фактори ризика за улцерацију дијабетесног стопала

Фактори ризика првог степена:

- Сензомоторна дијабетесна полинеуропатија
- Старост пацијента
- Претходне улцерације

Фактори ризика другог степена:

- Периферна артеријска оклузивна болест
- Структурни дефомитети у скелету стопала

Фактори ризика трећег степена

- Трајање дијабетеса
- Мушки пол
- Касне компликације дијабетеса тип 2

Смањење притиска је најзначајнији предуслов за зарастање трофичног дијабетесног дисфункционалног ткива. Метаболичка оптимизација заједно са благовременим препознавањем и антибиотским лечењем клинички релевантних инфекција је од виталног значаја. Успостављање доброг снабдевања крвљу унутар лежишта ране је основни принцип свих конзервативних и оперативних приступа (14).

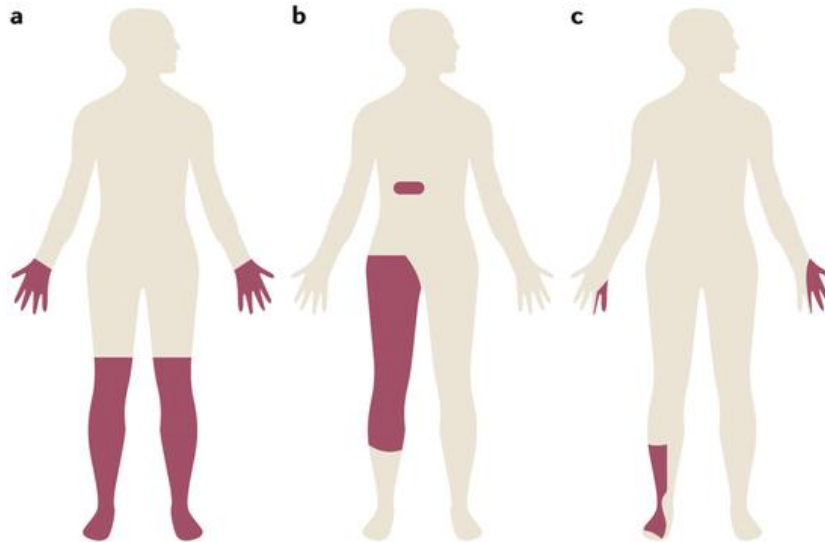
1.4.5. Дијабетесна неуропатија

Дијабетесна неуропатија је јединствени неуродегенеративни поремећај периферног нервног система који првенствено циља сензорне аксоне, аутономне аксоне, и касније, у мањој мери моторне аксоне. Прогресивна дијабетесна неуропатија укључује повлачење и „одумирање“ терминалних сензорних аксона на периферији, са релативним очувањем ћелијског тела.

Најчешћа манифестација дистална симетрична полинеуропатија, али се могу јавити и многи обрасци повреде нерава.

Неколико различитих образаца неуропатије може се појавити код особа са дијабетесом. Најчешћа је дистална симетрична полинеуропатија. Примери образаца неуропатије су

дистална симетрична полинеуропатија, неуропатија са претежно малим влакнима или неуропатија изазвана лечењем (а), радикулопатија (б), мононеуропатија (ц), аутономна неуропатија (ц)



Слика 3. Обрасци повреде нерава у дијабетесној неуропатији (14).

Фактори ризика за развој дијабетесне неуропатије су трајање дијабетеса и ниво хемоглобина А1с (HbA1c). Ова два предиктора се обично повезују са другим метаболичким факторима који су у корелацији са дијабетесном неуропатијом посебно код дијабетес мелитуса тип 2, као што су инсулинска резистенција и хипертензија. Независно од HbA1c, број компоненти метаболичког синдрома као што су хипертриглицеридемија, хипертензија, абдоминална гојазност и нивои липопротеина високе густине, доследно је повезан са дијабетесном неуропатијом код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2. Други независни фактори ризика за развој дијабетесне неуропатије су пушење, злоупотреба алкохола, старост преко 30 година (14).

1.4.6. Дијабетесна ретинопатија

Дијабетесна ретинопатија је главна очна компликација дијабетес мелитуса и представља проблем са значајним глобалним утицајем на здравље.

Дијабетесна ретинопатија је микроангиопатија која је резултат хроничних ефеката дијабетес мелитуса и представља најчешћу васкуларну болест рожњаче.

Класификација дијабетесне ретинопатије се врши на пролиферативну и непролиферативну. Непролиферативна укључује непрогресивне интратиналне микроваскуларне промене. Прролиферативна дијабетесна ретинопатија укључује прогресивне интратиналне микроваскуларне промене. Дијабетесни макуларни едем се односи на задебљање мрежњаче на задњем полу и може се јавити и код пролиферативне и код непролиферативне дијабетесне ретинопатије (15).

1.5. Терапија дијабетес мелитуса

Контрола гликемије код пацијената са дијабетес мелитусом састоји се од равнотеже између уноса угљених хидрата и њиховог трошења. Такође зависи и од тога који се лек користи и како он делује. Током периода гладовања, неки агенси (сулфонилуреа) смањују концентрацију глукозе, што захтева модификацију дозе или суспензију агенса. Други агенси спречавају повећање нивоа глукозе (метформин), аналози пептида 1 (ГЛП-1) слично глукагону и инхибитори дипептидил пептидазе -4 (ДПП-4) и могу се наставити без ризика од хипогликемије (16).

ГЛП-1РА су атрактивни агенси за лечење гојазности захваљујући деловању ГЛП-1 на апетит и унос енергије.

ГЛП-1 се ослобађа из Л ћелија у цревима као одговор на унос енергије и олакшава мноштво физиолошких радњи.

Истраживања су показала да је исхрана сиромашна влакнима као и честа конзумација прерађеног меса, безалкохолних и алкохолних пића повезана са развојем овог типа дијабетеса (4).

Метформин делује као инсулински сензибилизатор и инхибира глуконеогенезу. Неке смернице препоручују да се примене метформина укине 24 до 48 часова пред операцију због ризика од развоја лактоацидозе и периоперативне бубрежне инсуфицијенције због акумулације метформина.

Слично метформину, глитазони (или тиазолиндиони) делују кроз периферну сензибилизацију на инсулин.

Инхибитори алфа-гликозидазе инхибирају ензиме олигосахаридазе и дисахаридазе и смањују апсопцију глукозе након оброка.

Инхибитори протеина ко-транспортера натријум глукозе типа 2 (СГЛТ2), присутни у проксималном савијеном тубулу нефрона, недавно су уведени за лечење дијабетеса. Пошто СГЛТ2 доводи до гликозурије, може да генерише осмотску диурезу са дехидратацијом и хипотензијом. Ови ефекти су чести код истовремене употребе диуретика (15).

Пацијенти са дијабетес мелитусом тип 1 се често лече вишеструким инјекцијама инсулина. Пожељни режим дозирања физиолошког инсулина (који се такође назива и базални болус) опонаша производњу ендогеног инсулина обезбеђивањем базалних, прандијалних и корективних доза. Базални инсулин чини приближно 50% укупне дневне дозе инсулина пацијента, задовољавајући метаболичке потребе без изазивања хипогликемије. Пацијенти убризгавају варијабилне болусе брзоделујућег инсулина у зависности од уноса угљених хидрата током оброка.

Код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2. тренутни алгоритам лечења укључује употребу различитих типова оралних хипогликемијских агенаса, лекова који се не инјектирају инсулином и инсулина.

Дуго-делујући инсулини, средњег дејства или мешовити инсулин су могући режими које ови пацијенти користе да допуњују оралне лекове и производњу ендогеног инсулина. Пацијенти са дијабетес мелитусом тип 2 су отпорни на инсулин и често захтевају веће дозе инсулина за исти ниво контроле гликемије (16).

1.6. Витамини и дијабетес мелитус

Витамини су органски молекули, који су неопходни за одвијање метаболичких процеса у организму. Организам нема могућност да синтетише витамине, тако да се они морају уносити путем хране. Већина витамина обавља неколико функција у организму, међутим они за разлику од макронутријената немају енергетску и градивну улогу (17).

Витамин А – Старији пацијенти са дијабетесом тип 2 често имају ниску концентрацију витамина А и каротеноида у плазми. Поред концентрације ретинола у крви или излучивања у урин, важно је мерење метаболизма ретинола у вези са концентрацијом протеина који везују ретинол (РБП), и иако је овај однос висок код пацијената са дијабетес мелитусом узрок још увек није јасан. Неке студије чак указују на то да особе са вишим нивоима бета каротена у плазми имају мањи ризик за развој дијабетес мелитуса (17).

Природни ретиноиди су неопходни за велики број физиолошких функција у организму укључујући имунолошку функцију, вид, производњу крви и метаболизам костију. Исхрана са ниским уделом масти и цревне инфекције могу довести до дефицита витамина А у организму што може довести до различитих последица по здравље. Препоруке за унос витамина А током трудноће су 770 μg , при чему се сматра да се та количина обезбеђује из јетре мајке где се витамин А унет путем хране складишти. Хиповитаминоза витамина А дијагностикује се у случају појаве ноћног слепила, и ниске концентрације ретинола у крви ($>0,7 \mu\text{mol/L}$) (18).

Ретиноиди (ретинал и ретиноична киселина), присутни су у намирницама животињског порекла и то у јајима, млеку и млечним производима, рибљем уљу и јетри. С друге стране, намирнице биљног порекла су добар извор каротеноида (посебно бетакаротена) и то пре свега тамно зелено или жуто поврће попут кеља, шаргарепе и батата. Каротеноиди се у јетри претварају у витамин А који се ту складишти (19).

Витамин Б1- Тиамин делује као коензим у активном преносу алдехидних група, као и у неуротрансмисији и неуронској проводљивости и може утицати на развој различитих дијабетесних компликација. Низак ниво тиамин и повећан бубрежни клиренс су пронађени код особа са дијабетесом тип 1 и тип 2. Негативна корелација између тиамин и липидног профила уочена је код микроалбуминурије (20).

Спроведене су различите студије суплементације тиамином са позитивним резултатима. Неке од студија указују на то да суплементација тиамином доводи до смањеног нивоа глукозе и лептина код особа са дијабетес мелитусом (20).

Витамин Б5 (пантотенска киселина) је саставни део коензима А који је неопходан у процесу метаболизма масти, угљених хидрата и протеина, учествује у циклусу лимунске киселине чиме обезбеђује ослобађање енергије, а учествује и у синтези холестерола, масних киселина и формирању и активацији антитела. Такође, учествује у синтези хормона и има способност да смањује појаву грчева у ногама. Намирнице које су богат извор овог витамина су цигерица, бубрези, орашаста плодови, квасац и свеже поврће (20).

Витамин Б6 обухвата групу од три сродна једињења: пиридоксал, пиридоксин и пиридоксамин. Активни облик витамина Б6 је пиридоксал-5-пиридоксал. То је аминотрансфераза која делује као коензим за глукоза-фосфоорилазу за искоришћавање гликогена у јетри и мишићима, чиме активно учествује у метаболизму глукозе. Иако статус витамина Б6 није јасно повезан са развојем дијабетеса тип 2, постоје докази да његов

недостатак може негативно утицати на прогресију неких његових компликација када је болест присутна (19).

Препоручен дневни унос је око 2mg дневно, а може се наћи у интегралним житарицама, бананама, пасуљу, орасима и другим орашастим плодовима (21).

Витамин Б3, никотинска киселина је компонента НАД и НАДХ који су неопходни за производњу АТП-а и енергетску ефикасност на ћелијском нивоу. Нека истраживања указују на то да суплементација ниацином повећава ХДЛ холестерол, смањује триглицеридемију, и ЛДЛ холестерол. Користи се као додатак терапији за хиперхолестеролемију.

Суплементација ниацином смањује адхезију моноцита на епителне ћелије код дијабетес мелитуса (18). Главни извори овог витамина јесу месо, квасац, житарице, кикирики и пиринач. Као последица дефицита ниацина јавља се болест пелагра позната као 3Д синдром коју карактерише дијареја, дерматитис и деменција. Код особа оболелих од пелагре веома су изражени симптоми дерматитиса (22).

Биотин је кофактор за карбоксилазе као што је ацетил коензим А карбоксилаза која учествује у биосинтези и елонгацији масних киселина, пируват карбоксилаза укључена у глуконеогенезу. Недостатак биотина је веома редак због његовог присуства у великом броју намирница животињског и биљног порекла (19).

Витамин Б12 је коензим у метаболичким путевима са једним угљеником, укључен у синтезу метионина, пиримидина и пурина. учествује у расту ткива, метаболизму свих ћелија и одржавању ЦНС-а (20).

Његов недостатак услед оштећења ДНК или неисправне поправке је укључен у развој карцинома, васкуларних болести, или неких урођених мана. С обзиром да учествује у синтези еритроцита, витамин В12 као и фолна киселина представљају антианемичне витамине. Последична хиперхомоцистеинемија је такође повезана са недостатком фолне киселине. Дијабетес мелитус тип 2 је болест оксидативног стреса, утврђено је да је недостатак витамина В12 и фолне киселине код дијабетичара повезан са оксидативним стресом (19).

Као резултат ове повезаности, могуће је да се недостатак витамина В12 сматра фактором ризика за дијабетесне компликације. Једна од најчешћих компликација дијабетес мелитуса је периферна неуропатија, а њен развој је повезан са хиперхомоцистеинемијом, која се чешће среће код пацијената са дијабетесом. Показано је да се едем мрежњаче и повећана

осетљивост на светлост код дијабетесне ретинопатије побољшавају суплементацијом комбинованих суплемената пиридоксина, фолата и витамина Б12. Недостатак витамина Б12 није уобичајен у општој популацији јер је присутан у већини извора животињске хране, а често је присутан и у исхрани вегетеријанаца. Продужена употреба метформина, лека за некомплицовани тип дијабетеса, изазива малапсопцију кобаламина, повећавајући ризик од недостатка. Особе са дијабетесом које користе метформин показале су лошије когнитивне перформансе у односу на особе које не користе метформин, или особе које немају дијабетес (20).

Витамин Б9 учествује у репликацији ћелије путем ензимске активности у синтези пуринских база за ДНК и важан је ко-фактор за трансминацију у конверзији аминокиселина, посебно хоmocистеина у метионин. Фолати су присутни у животињском ткиву, лиснатом поврћу, махунаркама и орашастим плодовима, а њихов недостатак је повезан са мегалобластном анемијом, дефектима неуралне цеви, кардиоваскуларним обољењима, деменцијом. Узимање хране богате фолатима (наранџе, грејпфрут, зелено лиснато поврће, броколи, спаргле, ораси, махунарке, житарице) и употреба суплемената фолне киселине обезбеђују адекватне количине овог витамина (23).

Оштећење ДНК мерено присуством микронуклеуса, може се значајно смањити суплементацијом фолне киселине, чиме се смањује ефекат оксидативног стреса код пацијената са дијабетес мелитусом. Поред тога, показало се да суплементација фолном киселином побољшава контролу гликемије смањењем инсулина у серуму и инсулинске резистенције, као и хоmocистеинемије код пацијената са дијабетес мелитусом. Позитивни ефекти на ретинопатију такође су примећени код пацијената који су конзумирали фолну киселину и витамин Б12 (19).

Витамин Ц учествује као ко-фактор у вишеструким реакцијама, посебно делујући као снажан антиоксиданс, у синтези колагена, неуропептида и карнитина, повећавајући апсорпцију гвожђа, инхибирајући ослобађање хистамина и стимулишући имуни систем.

Главни узрок повећаних потреба за витамином Ц код дијабетес мелитуса јесте висок ниво оксидативног стреса изазван хипергликемијом. Утврђено је да су концентрације витамина Ц и Е, као и других антиоксиданата снижене код особа са дијабетесом. Концентрација витамина Ц у плазми је у инверзној корелацији са хемоглобином и глукозом у крви наташте и оксидационим стресом али не и са статусом липида (19).

Дијабетес је такође повезан и са парадонталном болешћу и показало се да суплементација витамином Ц -побољшава хронични парадонтитис код особа са дијабетесом. Неке студије указују на то да суплементација витамином Ц утиче повољно на анксиозност и хипертензију (19).

Витамин Д

Постоје три облика овог витамина и то:

- витамин Д1 (калциферол);
- витамин Д2 (ергокалциферол) и
- витамин Д3 (холекалциферол).

Витамин Д3 се може синтетисати у људском организму или унети путем рибљег уља, жуманцета, обогаћене хране или суплемената. Витамин Д се у јетри претвара у 25-хидрокси витамин Д који је главни циркулишући метаболит. Рецептори за витамин Д су присутни у већини ткива, укључујући ендотел, глатке мишиће крвних судова и миокард. Витамин Д има способност да се складишти, најчешће у адипозном ткиву и мишићима, за разлику од осталих липосолубилних витамина који се углавном складиште у јетри (24).

Директно или индиректно, витамин Д има улогу у регулацији многих гена, као што су на пример гени који су укључени у производњу инсулина и развој васкуларних глатких мишићних ћелија, због чега се сматра да је важан фактор који доприноси кардиоваскуларном развоју. витамин Д има улогу у метаболизму глукозе, делује на β -ћелије панкреаса, олакшава секрецију инсулина и самим тим има битну улогу у превенцији дијабетеса. Рецептори за витамин Д су присутни у панкреасу и ћелијама имуног система (25).

Поред тога, његова улога у регулацији апсопције калцијума је добро позната. Витамин Д учествује у активности ендопептидаза бета ћелија зависних од калцијума, и може деловати кроз два главна пута, директно индукујући бета ћелије да луче инсулин кроз повећање интрацелуларне концентрације калцијума кроз Са зависне канале или посредовањем активације зависне од калцијума β ћелија да би се олакшала конверзија проинсулина у инсулин. Улога витамина Д у функцији ћелија панкреаса може бити посредована спајањем 1,25-дихидроксивитамина Д са његовим рецепторима у бета ћелијама (26).

Алтернативно, витамин Д може деловати кроз активацију 25- хидроксивитамина Д помоћу 1-алфа-хидроксилазе експримиране у бета ћелијама панкреаса, директно побољшавајући осетљивост на инсулин стимулацијом експресије инсулинских рецептора и активацијом

PPAR- δ (делта рецептор активираниог пролифератором пероксизома) који је повезан са регулацијом метаболизма масних киселина у скелетним мишићима и масном ткиву. Недостатак витамина Д повезан је са гојазношћу, претпоставља се да би због акомулације витамина Д у масном ткиву повећање процента телесне масти могло да смањи његову биорасположивост (26).

Недостатак витамина Д је фактор ризика за кардиоваскуларне болести код дијабетес мелитуса. Старији пацијенти са дијабетесом тип 2 су развоју недостатка витамина Д, који је веома чест у европским земљама и повезан са неадекватним уносом, slabим излагањем сунцу и променама у апсорпцији, синтези и метаболизму витамина у вези са узрастом (26).

Концентрације витамина Д у неким намирницама приказане су у табели

Намирница	Витамин Д $\mu\text{g}/100\text{g}$
Јегуља	25,6
Смуђ	24,6
Лосос	12,4
Туна	7,2
Жуманце	7,8
Јаје	2,8
Маслац	0,3

Табела 1. Намирнице богате витамином Д.

Витамин Е има веома важну антиоксидациону улогу у људском организму. Учествује у многим процесима као што су индукција апоптозе у туморским ћелијама, инхибиција агрегације тромбоцита, модулација имунолошког система, експресија гена, активација протеин киназе Ц, стабилност ћелијске мембране и формирање еритроцита. У поређењу са другим витамина, витамин Е је смањен код особа са дијабетес мелитусом тип 2. Високе концентрације α -токоферола су повезане са смањеним ризиком од дијабетеса у општој популацији (19).

Ефекат витамина Е на ризик од дијабетеса и његових компликација највероватније је последица његове улоге антиоксиданса.

Смањење токоферола у плазми је примећено код дијабетичара са дужим трајањем болести, у вези са пероксидацијом липида и кардиоваскуларним компликацијама, као и са укупним холестеролом и гојазношћу централног типа. Неке студије суплементације са витамином Е као и са другим витаминима показале су позитивне ефекте на хипертензију (19).

Најважнија улога витамина Е је да он делује као антиоксиданс у липидној фази, где штити масне киселине од оксидације слободним радикалима и на тај начин доводи до стабилизације ћелијских мембрана. Он остварује синергистичко дејство са витамином Ц, антиоксидансом растворљивим у води, који помаже заправо да се оксидовани витамин Е преведе у активни облик. Суплементи са витамином Е и витамином Ц углавном се примењују заједно, како би се обезбедила антиоксидативна активност и у воденој и у липидној фази (27).

Витамин К- присутан је у многим намирницама животињског и биљног порекла.

Седам коагулационих протеина, као и γ -глутамил карбоксилаза, γ -карбоксил глутаматна киселина и протеин у матриксу γ -глутаминске киселине присутни у метаболизму костију, зависни од витамина К. Разне студије повезују унос витамина К са осетљивошћу на инсулин, са метаболизмом глукозе, а самим тим и са дијабетесом (19).

Дефицит витамина К код одраслих испољава се као спонтана кожна пурпура, епистакса, гастроинтестинална, генитоуринарна, гингивална и друга крварења. До недостатка витамина К ретко долази, међутим карактеристичан је за нека патолошка стања (болести јетре, холестаза, алкохолизам, цистична фиброза, стања малапсорпције). Главни извори витамина К₂ у људској исхрани јесу млечни производи. Сиреви су посебно богат извор због бактеријске ферментације до које долази током њихове производње. Поред тога, витамин К₂ налази се и у ферментисаном поврћу (кисели купус), у свињској и говеђој цигерици (28).

1.7. Хром

Минерали су неопходни хранљиви састојци за тело, а хром је један од њих. Хром са симболом "Cr" и молекулском масом од 51,9961 \pm 0,0006, у којој заузима број 24 у Менделејевој табели. Хром се може наћи у води, ваздуху, земљишту. Хром је један од есенцијалних нутријената који је потребан за нормалан метаболизам угљених хидрата, протеина и масти.

Симптоми недостатка хрома су исти као код метаболичког синдрома, висок ТГ (триглицериди), низак ХДЛ (липопротеин високе густине), хипертензија и висцеларна гојазност.

Изузетан показатељ недостатка хрома је поремећена толеранција глукозе. Хром повећава активност инсулина, а додатак исхрани са хромом доводи до побољшања метаболизма глукозе. Неки од података указују на то да хром сузбија апетит и стимулише производњу топлоте у телу чиме се повећава потрошња енергије, што може утицати на губитак килограма (29).

Хром се апсорбује путем пасивне дифузије и степен апсорбције је јако низак, испод 1%. Хром се у крвотоку одржава везан за протеин-трансферин. Показало се да се код особа са дијабетес мелитусом тип 2 већа количина хрома излучује путем урина.

Концентрација хрома може бити двоструко већа код дијабетичара него код здравих особа, иако то значајно варира у зависности од трајања болести и неких других варијабли.

Ова чињеница указује на то да особе са дијабетесом могу имати недостатак хрома и да би то могло погоршати стање дијабетеса (30).

Комплекс хрома повећава сензибилност сигналног пута ћелија инсулина путем активације фосфорилације Акт, промовишући узимање глукозе и повећавајући ефикасност инсулина.

Хром има висок редокс потенцијал и може постојати у различитим оксидационим стањима од -2 до +6. Најстабилнији облици су тровалентни и хексавалентни. Физичка, хемијска и токсиколошка својства хрома у тровалентном и шестовалентно стању доста варирају.

Наиме, хексавалентни облик хрома је показао генотоксична и канцерогена својства и из тог разлога се као такав не користи за људску употребу (31).

Хексавалентни хром је глобални загађивач животне средине, који повећава ризик од неколико врста карцинома и све више се препознаје као неуротоксикант. Студије неуротоксичности хексавалентног хрома са моделима животињских и ћелијских култура су показале повишене маркере оксидационог стреса, са широко распрострањеном неуродегенерацијом (30).

1.7.1. Безбедност употребе хрома у суплементацији

Највећа забринутост у вези са суплементацијом једињења хрома је његова дугорочна безбедност, где је мали број студија спроведен на нивоу ћелијске културе коришћењем веће количине хрома него што организам може да поднесе, што може довести до оштећења ДНК.

Одређени облици хексавалентног хрома су познати респираторни карциногени који изазивају широк спектар оштећења ДНК. Хром (VI) карциногена може бити покренута или промовисана кроз неколико механичких процеса, укључујући интрацелуларну метаболичку редукцију хром (VI) које производе одређене врсте хрома које су способне да интерагују са ДНК да би произвеле генотоксичне и мутагене ефекте, хром (VI) изазване инфламаторне реакције. Хром (III) има слаб капацитет пермеабилности мембране и није у стању да пређе ћелијску мембрану, чиме га заробљава унутар ћелије где се може везати за ДНК и произвести генетско оштећење које доводи до геномске нестабилности. Оштећење изазвано хром (VI) може довести до дисфункционалне репликације и транскрипције ДНК, аберантних контролних тачака ћелијског циклуса, нерегулисаних механизма поправке ДНК, инфламаторних одговора и поремећаја кључних регулаторних генских мрежа одговорних за равнотежу преживљавања ћелије и ћелијске смрти (32).

Болест бубрега се често наводи као један од штетних ефеката хрома, али хронична бубрежна болест због професионалне или еколошке изложености хрому још увек није пријављена. Описани су повремени случајеви акутне тубуларне некрозе након масивне апсорпције хромата.

Хромат се селективно акумулира у извијеном проксималном тубулу где долази до некрозе. Извештаји о протеинурији ниске молекуларне тежине код радника са хромом сугеришу на штетни дугорочни ефекат излагања ниским дозама хрома на бубреге (33).

1.7.2. Хром хлорид

Хром хлорид се претежно налази у храни као што су броколи, цело зрно, боранија и печурке. Међутим, бројне анализе указују на то да хром хлорид нема статистички значајан ефекат на снижавање глукозе у плазми наташте код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2 (33).

1.7.3. Хром фталоцианин хлорид

Хром фталоцианин хлорид показује потпуно различите карактеристике у неким *in-situ* и *in vivo* испитивањима. Као две важне биолошке активности могу се издвојити антибактеријска и антитуморска активност (33).

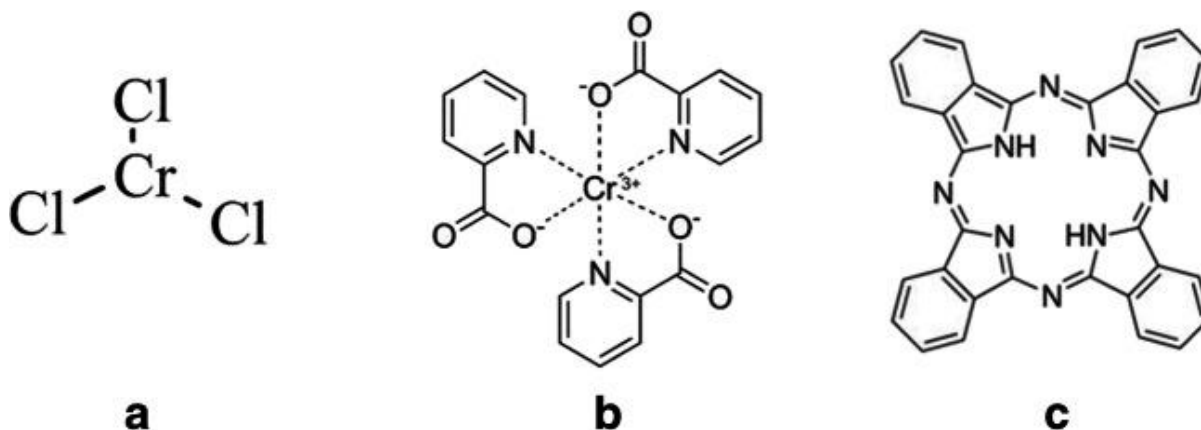
1.7.4. Хром пиколинат

Хром у исхрани је есенцијални нутријент са препорученим дневним уносом од 50 до 200 микрограма хрома дневно. Показало се да игра важну улогу у метаболизму глукозе, липида и аминокиселина својим потенцирајућим ефектима на деловање инсулина. Унос хрома је субоптималан јер велики број дијета садржи чак и минимум од 50 микрограма хрома. Међутим, пошто већина људи конзумира половину препоручене количине, вероватноћа да ће суплементација хромом бити корисна је повећана.

Из тог разлога је додавање биодоступних облика хрома у исхрану од виталног значаја за појединце да имају користи од ефекта хрома на састав тела. Да би се повећала биорасположивост хрома додат је пиколинској киселини, природном метаболичком деривату триптофана (34).

Комбиновање пиколинатне киселине са хромом у облику хром пиколината повећава биорасположивост хрома у поређењу са другим солима хрома и на тај начин побољшава искоришћеност и ефикасност инсулина. Побољшање искоришћења инсулина може позитивно утицати на телесни састав због улоге коју инсулин има у ендогеној синтези масних киселина и триглицерида као и повећању синтезе мишићних протеина (34).

Пацијенти са дијабетесом имају низак ниво тровалентног хрома у крвотоку и у ткиву у поређењу са особама које немају дијабетес. Све више доказа указује на то да неадекватан унос хрома може повећати ниво глукозе и липида у крви (35).



Слика 9. а-хром хлорид б-хром пиколинат ц-хром фталоцианин (34).

1.7.5. Хром и дијабетес мелитус

Многи микронутријенти могу имати позитивне заштитне ефекте у контроли шећера у крви. У овом случају хром може да смањи инсулинску резистенцију и повећа осетљивост на инсулин преко ћелијских рецептора. Насупрот томе, одсуство адекватног хрома у исхрани може допринети развоју дијабетеса (36). Хром је неопходан за олакшавање метаболизма липида, протеина и угљених хидрата.

Препоручени дневни унос суплемената хрома за мушкарце и жене је у распону од 25-35 мг дневно, према савету националне здравствене институције. Хром је кључан у различитим критичним физиолошким процесима у телу, посебно метаболизму глукозе (37).

То постиже активирањем инсулинских рецептора преко хромодулинских олигопептида, што доводи до побољшаног преноса инсулинских сигнала и повећане осетљивости. Када организму недостаје хром то може довести до различитих метаболичких ефеката, укључујући поремећену толеранцију на глукозу, повишен ниво циркулишућег инсулина, хипергликемију и поремећаје раста (37).

1.8. Алфа липоинска киселина

Алфа липоинска киселина или 1,2 дитиолан-3-пентанска киселина је ендогени фактор важних ензимских комплекса неопходних за производњу енергије. Првобитно је описана као витамин који се користи за раст бактерија. Алфа липоинска киселина је природно једињење са различитим биохемијским функцијама, посебно у редукованом облику дихидро-липоинске киселине. Делује као хелатор метала, регенерише ендогене антиоксиданте као што су витамин Ц и Е и модулатор је сигналне трандукције неколико путева. Веома је јак и антиоксидант и прооксидант, који инактивира слободне радикале и реактивне врсте кисеоника и модулира неколико сигналних каскада укључених у старење. Алфа липоинска киселина има различите функције које се могу разликовати у односу на друга једињења присутна у ћелији, на пример алфа липоинска киселина може стимулисати унос глукозе,

посебно у мишићима и адипоцитима. Са својим антиоксидационим и прооксидационим дејством које утиче на регулацију инсулинске осетљивости и лучење инсулина се широко прописује код особа са дијабетес мелитусом због повољног утицаја на нервну проводљивост и ублажавање симптома дијабетесне полинеуропатије (38).

Алфа липоинска киселина се налази у високим концентрацијама и у животињским и у биљним изворима, иако се највећи садржај налази у животињским ткивима са високом метаболичком активношћу, као што је срце. Добри животињски извори су свињско и телеће месо, са највећим концентрацијама у срцу, јетри и бубрезима. Добри биљни извори су спанаћ, броколи, парадајз, грашак, пиринчане мекиње. Међутим, у храни Р-енантиомер алфа липоинске киселине је често ковалентно везан за лизинске остатке протеина, што смањује његову системску биорасположивост. Из тог разлога је један од најчешћих начина уноса алфа липонске киселине у виду капсула (39).

1.8.1. Алфа липоинска киселина и метаболизам глукозе

Неколико студија у претходних пар година је показало да алфа липоинска киселина може повећати унос глукозе. Еазон и сарадници (41) су показали да се унос глукозе повећао за 300% код об/об мишева са тешком инсулинском резистенцијом, који су били инкубирани само са алфа липоинском киселином у односу на мишеве, код којих није примећена никаква промена, који су примали само инсулин. Даља истраживања су потврдила овај ефекат и истражено је неколико молекуларних путева. Један од ових путева укључује активацију каскаде инсулинских рецептора (40). Третман са Р(+) алфа липоинском киселином стимулише активност PI3K (фосфатидилинозитол 3 киназа) и фосфорилацију супстрата инсулинских рецептора 1- (IRS-1) у 3T3-L1 адипоцитима. Фосфорилација супстрата инсулинског рецептора укључује активацију даљих интрацелуларних медијатора и потом транслокацију GLUT4 (глукоза транспортер 4). Откривено је место директног везивања за алфа липоинску киселину на домену тирозин киназе инсулинског рецептора у хепатоцитима што указује на стабилизацијску функцију у петљи А која је укључена у везивање АТП-а. Због претходно наведеног, алфа липоинска киселина се може сматрати инсулин-миметичким агенсом, пошто веза инсулинског рецептора и фосфорилације IRS-1 може накнадно довести до транслокације GLUT4 и повећаног уноса глукозе (41).

Унутар ћелије, алфа липоинска киселина би могла да обавља додатне функције повезане са метаболизмом глукозе, посебно може утицати на биогенезу митохондрија и активност ендоплазматског ретикулума. Тачније, алфалипоинска киселина стимулише експресију митохондријалних маркера као што су TFAM (митохондријални транскрипциони фактор А), PPAR γ и PGC1 α у C2C12 ћелијама и експресију гена који кодира репрезентативне антиоксидативне ензиме као што су глутатион пероксидаза и супероксид дизмутаза. Ово је доказано код пацова који су били третирани глукозом, смањење нивоа протеина PPAR γ узроковано оксидативним стресом је спречено или у одређеној мери ослабљено ако су уз храну добијали алфа липоинску киселину (43).

Прооксидативна својства алфа липоинске киселине подразумевају и индукцију HSP (протеини топлотног шока), док ниска експресија HSP може да игра кључну улогу у индукцији инсулинске резистенције и дијабетеса (43).

1.8.2. Ефекат алфа липоинске киселине на бета ћелије панкреаса

Неколико студија у последњих пар година указује на промене у секрецији инсулина током примене алфа липоинске киселине. Већина ових студија базирана је на истраживању ефеката алфа липоинске киселине *in vitro* у присуству супстанци токсичних за функцију бета ћелија, као што је олеинска киселина која може да омета митохондрије и лучење инсулина. Третман алфа липоинском киселином спречио је смањење секреције инсулина изазвано олеинском киселином у ћелијама и поништио ниске нивое инсулина на дозно зависан начин у дезоксирибонуклеински стимулираним Н1Т-Т15 ћелијама. Ове студије сугеришу на то да у бета ћелијама алфа липоинска киселина делује као антидот за токсичне супстанце које смањују лучење инсулина (39).

Ова хипотеза је такође потврђена и у студијама *in vivo*, код пацова са дијабетес мелитусом тип 2 храњених фруктозом. У новијим студијама истовремена примена липополисахарида Ц (индуктор хроничне субакутне упале јетре која такође може пореметити лучење инсулина панкреаса) и алфа липоинске киселине није довела до промене у инсулинској осетљивости, процењених еугликемисјким рефактором, али је прво одредио кламп и секрецију инсулина друге фазе (процењено хипергликемисјком клемом). Код старијих острваца пацова алфа липоинска киселина је значајно повећала лучење инсулина и смањила реактивне врсте кисеоника. У вези са структуром бета ћелија панкреаса, студије сугеришу да алфа липоинска

киселина може да има заштитни ефекат у повреди панкреаса изазване циклоспорином А и валпроичном киселином (42).

1.8.3. Алфа-липоинска киселина и дијабетесна полинеуропатија

Дијабетесна неуропатија је позната микроваскуларна компликација дијабетеса и једна од главних клиничких презентација. Карактеришу је „негативни“ симптоми као хипоестезија и „позитивни“ симптоми као што су парестезија, дисестезија, алодинија или бол. Бол је идентификован као главни разлог симптома депресије код особа са дијабетесом јер омета нормалан начин живота, обављање свакодневних активности и сан. Систематски прегледи и мета анализе показали су корисне ефекте алфа липоинске киселине у лечењу дијабетесне полинеуропатије. Алфа липоинска киселина примењена у дози од 600мг или више повећава укупну оцену симптома код особа са дијабетесном неуропатијом (43).

Показало се да алфа липоинска киселина смањује бол која се јавља ноћу, парестезију, атрофију мишића, потешкоће у ходању у кохорти од 20 испитаника. Резултати који су добијени били су бољи код пацијената са нижим HbA1c <7% у односу на пацијенте са вишим HbA1c >7% (43).

Ефекти алфа липоинске киселине нису ограничени само на симптоме дијабетесне неуропатије већ се може сматрати јединим третманом који делује на патогенезу болести, док други лекови као што су $\alpha 2\delta$ лиганди, трициклични антидепресиви и опиоиди само симптоматска терапија за бол. Механизам деловања може бити повезан са побољшањем нервног крвотока и дисталне нервне проводљивости посредоване антиоксидативним деловањем. Систематски прегледни чланак који је испитивао примену алфа липоинске киселине у дози од 300 до 600мг дневно интравенски током две до четири недеље на брзину проводљивости моторних нерава и брзину проводљивости сензорних нерава, показао је повећање оба параметра након укључивања алфа липоинске киселине (43).

2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

У овом раду су претраживане научне базе обједињених радова са циљем да се установи у којој мери и на који начин употреба суплемената, првенствено хрома, алфа липоинске киселине, као и избалансиране исхране, утиче на ниво глукозе у крви код пацијената са дијабетес мелитусом. Кроз синтезу и анализу ових истраживања, тежи се доћи до закључака који могу бити од значаја за клиничку праксу и будућа истраживања.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

3.1. Детаљи о истраживачком приступу: анализа литературе

У овом раду се примењује метод систематске анализе литературе како би се пружио детаљнији увид у суплементацију код особа са дијабетес мелитусом, са посебним освртом на превентивне мере, третмане и суплементацију хромом и алфа липоинском киселином.

Анализа литературе је кључна за сагледавање најсавременијих сазнања у овој области, с обзиром на то да обухвата преглед доступних научних радова и публикација које се баве различитим аспектима ове сложене и све учесталије теме свакодневнице.

Главни кораци у процесу анализе литературе обухватају неколико фаза. Прва фаза подразумева претраживање релевантних медицинских база података, као што су *PubMed* и *Scopus*, ради проналажења научних радова и извештаја који су се бавили питањем суплементације хрома и алфа липоинске киселине код особа са дијабетес мелитусом. Овде су коришћени специфични кључни термини, попут „дијабетес мелитус“, "хром", "алфа липоинска киселина" и "дијабетес мелитус и хром", „дијабетес мелитус и алфа липоинска киселина“ како би били пронађени радови који одговарају теми истраживања. Овај систематски преглед подразумевао је одабир радова који су објављени у рецензираним медицинским часописима. Након проналажења релевантних радова, следећи корак био је филтрирање студија према њиховој релевантности за тему рада. Овај процес је подразумевао детаљно читање рада и прегледање кључних аспеката сваке студије, као што су дизајн истраживања и добијени резултати. Студије које су се фокусирале на превенцију дијабетес мелитуса путем исхране, физичке активности и суплементације хромом или алфа липоинском киселином су узете у разматрање.

Један од кључних аспеката анализе литературе био је преглед и синтеза добијених резултата. Систематска анализа литературе је омогућила идентификацију потенцијалних празнина у постојећим истраживањима. На пример, иако постоји велики број студија које се баве суплементацијом хромом или алфа липоинском киселином код особа са дијабетес мелитусом релативно је мали број истраживања која су се фокусирала на дугорочне резултате оваквог вида суплементације. Овај недостатак указује на потребу за будућим истраживањима која би испитивала дугорочне здравствене бенефите, као и потенцијалне превентивне мере које би могле смањити ризике за настанак дијабетес мелитуса 2 код особа које имају предиспозиције за развој истог.

3.2. Критеријуми за укључивање студија

У овој студији, одабир литературе је извршен уз коришћење критеријума који су били усмерени на осигурање квалитета и релевантности истраживања која су обухваћена анализом. Узета су у обзир само она истраживања која су објављена у рецензираним часописима и која су прошла процес рецензије од стране стручњака из тих области.

То је било кључно за осигурање научне валидности и поузданости добијених података. Осим тога, укључене су само оне студије које су објављене у последњих шест година, како би се обезбедило да анализирани информације одражавају најновија истраживања у овој области.

Критеријуми за укључивање студија обухватили су и фокус на специфичне популације, као што су особе са дијабетес мелитусом тип 1 или 2. Искључене су студије које се нису директно бавиле темом суплементације хромом и алфа липоинском киселином код особа са дијабетес мелитусом, као и оне које су имале методолошке недостатке, попут малог узорка или недостатка контролних група.

4. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

4.1. Приказ најзначајнијих резултата из студија

Дијабетес мелитус се односи на метаболички поремећај чији је главни показатељ хипергликемија и који доводи до развоја бројних здравствених компликација.

Студије показују да је основа абнормалности у метаболизму угљених хидрата, масти и протеина код дијабетеса дефицитарно деловање инсулина на циљна ткива. Недовољно деловање инсулина је резултат неадекватног лучења инсулина и/или смањеног одговора ткива на инсулин (1).

Гојазност је растући проблем јавног здравља који повећава ризик од развоја срчаних болести, дијабетес мелитуса тип 2, остеоартритиса као и многих других болести. Дуготрајан ток метаболички неуравнотежене болести која узрокује оштећење аутономног нервног система, дигестивног тракта и развој бројних компликација. Бројне студије указују на то да губитак тежине може смањити ризик од развоја наведених здравствених проблема али и упркос томе нивои гојазности остају високи.

Постизање и одржавање тежине је изазов за многе појединце и управо из тог разлога код неких пацијената постоји потреба за узимањем лекова како би могли да изгубе тежину и спрече поновно добијање тежине (4).

Студије показују да жене са гестацијским дијабетесом могу имати и до 10 пута већи ризик за развој дијабетес мелитуса тип 2 у неком тренутку живота. Студије показују да је ИР, која природно расте током трудноће, појачана код жена које имају предиспозиције за развој метаболичких поремећаја, као што су гојазност, ПЦОС или претходна историја дијабетеса у породици Вежбање пре трудноће је дословно повезано са смањењем ризика од развоја гестацијског дијабетеса током трудноће (6).

Редовно вежбање у трајању од 30 минута 3-4 пута недељно повољно утиче на целокупно здравствено стање труднице, укључујући и смањење ризика од прееклампсије као и хипертензије (6).

Неколико облика дијабетеса је повезано са моногенетским дефектима у функцији β ћелија. Ови облици дијабетеса се често карактеришу појавом хипергликемије у раном добу, углавном до 25. године. Овај облик дијабетеса се наслеђује по аутозомно доминантном обрасцу (2).

Одређени лекови могу пореметити лучење инсулина. Ови лекови можда не изазивају дијабетес сами по себи али могу изазвати дијабетес код особа са инсулинском резистенцијом. У таквим случајевима класификација је нејасна јер је редослед или релативни значај дисфункције β ћелија и инсулинске резистенције непознат (2).

Неадекватна исхрана заснована на прерађеној, висококалоричној храни је водећи узрок лошег здравља. Приоритети у исхрани се односе на повећан унос воћа, поврћа, махунарки, рибе, и минимално обрађених житарица. Редовна конзумација функционалне хране може бити повезана са побољшаном инсулинском остелљивошћу и бољом регулацијом нивоа холестерола који се сматрају кључним за превенцију и лечење дијабетес мелитуса тип 2 (8).

Полифеноли унутар исхране, као и биљке богате полифенолима као што су зелени и црни чај, кафа, показале су клинички значајне предности на метаболичке и микроваскуларне активности, као и снижавање холестерола и глукозе наташте, упале код особа са дијабетес мелитусом тип 2 (8).

Све већи број клиничких студија указује на то да се дијабетес мелитус тип 2 и са њим повезане компликације могу спречити или одложити код особа са предиспозицијом за развој истих редовном физичком активношћу и редовним уносом хране која се може сматрати функционалном и која утиче на контролу гликемије, регулацију крвног притиска, активацију антиоксидативних ензима, цревну микробиоту и потискивање прекомерне производње проинфламаторних цитокина током дијабетеса (8).

Током било које физичке активности улазак глукозе у активне скелетне мишиће се повећава путем путева независних од инсулина.

Редовна физичка активност утиче на побољшање функције β ћелија, повећава осетљивост на инсулин, васкуларну функцију и микробиоту црева. Све ово може довести до бољег контролисања дијабетес мелитуса, као и до смањења учесталости компликација.

Студије показују да краткотрајни аеробни тренинг побољшава осетљивост на инсулин код особа са дијабетес мелитусом тип 2, док интензивни аеробни тренинг током 7 и више дана може побољшати гликемију без смањења телесне тежине преко повећаног одлагања глукозе стимулисане инсулином и супресије производње глукозе у јетри (9).

Истраживања указују на то да особе које лече гликемију само уз помоћ физичке активности и избалансиране исхране имају минималан ризик од развоја хипогликемије (11).

С друге стране особе које користе лекове за регулација гликемије али уз то и редовно вежбају и воде рачуна о исхрани имају већи ризик за развој хипогликемије ако давање инсулина и вежбање није временски усклађено (11).

Већина студија акутног вежбања испитивала је ефекте на гликемију око доручка, показујући боље управљање аеробним вежбама лаганог или умереног интензитета које се обављају након оброка, међутим ова гликемијска „корист“ се не мора нужно односити на ручак. Већина студија које су рађене на ову тему је показала да вежбање након оброка обезбеђује бољу контролу глукозе ублажавањем акутних скокова гликемије, а већа потрошња енергије смањује гликемију без обзира на интензитет или тип вежбања (11).

Суплементација хромом и алфа-липоинском киселином

Минерали су неопходни хранљиви састојци за тело, а хром је један од њих.

Због повећања биорасположивости хрома додат је пиколинској киселини, природном метаболичком деривату триптофана, при чему је добијен хром пиколинат.

Хром пиколинат је један од најчешће коришћених суплемената за побољшање инсулинске осетљивости. Делује као инсулински ко-фактор, што значи да помаже у појачању деловања инсулина тако што олакшава његово везивање за рецепторе на ћелијама. На тај начин, хром побољшава транспорт глукозе у ћелије, што доводи до смањења нивоа глукозе у крви. Истраживања су показала да хром пиколинат може значајно побољшати метаболичке параметре код особа са инсулинском резистенцијом. Препоручене дозе варирају, али се обично крећу у опсегу од 100 до 400 мцг дневно. Хром повећава активност инсулина, а додаток исхрани са хромом доводи до побољшања метаболизма глукозе. Неки од података указују на то да хром сузбија апетит и стимулише производњу топлоте у телу чиме се повећава потрошња енергије, што може утицати на губитак килограма (32).

Показало се да се код особа са дијабетес мелитусом тип 2 већа количина хрома излучује путем урина. Такође је показано да концентрација хрома може бити двоструко већа код дијабетичара него код здравих особа. Ова чињеница указује на то да особе са дијабетесом могу имати недостатак хрома и да би то могло погоршати стање дијабетеса (32).

Током година показана је значајна улога хрома у метаболизму глукозе, липида и аминокиселина својим потенцирајућим ефектима на деловање инсулина (32).

Хексавалентни облик хрома је показао генотоксична и канцерогена својства и из тог разлога се као такав не користи за људску употребу (32).

Показано је да је хексавалентни хром глобални загађивач животне средине, који повећава ризик од неколико врста карцинома. Студије неуротоксичности хексавалентног хрома са моделима животињских и ћелијских култура су показале повишене маркере оксидационог стреса, са широко распрострањеном неуродегенерацијом (32).

Описано је неколико случајева акутне тубуларне некрозе након масивне апсорпције хромата. Извештаји о протеинурији ниске молекуларне тежине код радника са хромом сугеришу на штетни дугорочни ефекат излагања ниским дозама хрома на бубреге (32).

Унос хрома је субоптималан јер мали број дијета садржи чак и минимум од 50 микрограма хрома (35).

Међутим, пошто већина људи конзумира половину препоручене количине, вероватноћа да ће суплементација хромом бити корисна је повећана (35).

Из тог разлога је додавање биодоступних облика хрома у исхрану од виталног значаја за појединце да имају користи од ефекта хрома на састав тела (35).

Алфа липоинска киселина

Р-алфа липоинска киселина је снажан антиоксиданс који има важну улогу у смањењу оксидационог стреса, често присутног код ИР и дијабетеса. Овај суплемент делује тако што побољшава метаболизам глукозе и повећава осетљивост ћелија на инсулин. Поред тога Р-АЛА може да регенерише друге антиоксидансе у телу, као што су витамин Ц и глутатион, што доприноси побољшању укупног метаболичког здравља.

Алфа липоинска киселина је природно једињење са различитим биохемијским функцијама, посебно у редукованом облику дихидро-липоинске киселине. Делује као хелатор метала, и модулатор је сигналне трандукције неколико путева. Алфа липоинска киселина има различите функције које се могу разликовати у односу на друга једињења присутна у ћелији, на пример алфа липоинска киселина може стимулисати унос глукозе, посебно у мишићима и адипоцитима. Због свог антиоксидативног и прооксидативног дејства које утиче на регулацију инсулинске осетљивости и лучење инсулина се широко прописује код особа са дијабетес мелитусом због повољног утицаја на нервну проводљивост и ублажавање симптома дијабетесне полинеуропатије (39).

Комбинација интензивног инсулинског третмана и алфа липоинске киселине показала је ефикасност у нормализацији хипергликемије, ублажавању оксидативног стреса и побољшању функције бета ћелија и осетљивости на инсулин (40).

Када је реч о суплементацији алфа алипоинске киселине и њеном утицају на повећање уласка глукозе у ћелије, Еазон и сарадници (41) су показали да се унос глукозе повећао за чак 300% код об/об мишева који су имали тешку инсулинску резистенцију, и који су били третирани само са алфа липоинском киселином у односу на мишеве, код којих није примећена никаква промена, који су примали само инсулин. Даља истраживања су потврдила овај ефекат и истражено је неколико молекуларних путева. Један од ових путева укључује активацију каскаде инсулинских рецептора (42).

Студије показују да би унутар ћелије, алфа липоинска киселина могла да обавља додатне функције повезане са метаболизмом глукозе, посебно оне које могу утицати на биогенезу митохондрија и активност ендоплазматског ретикулума (41).

Неколико студија у последњих пар година је указује на промене у секрецији инсулина током примене алфа липоинске киселине (42).

Већина ових студија базирана је на истраживању ефеката алфа липонске киселине *ин витро* у присуству супстанци токсичних за функцију бета ћелија, као што је олеинска киселина која може да омета митохондрије и лучење инсулина (42).

Ове студије сугеришу на то да у бета ћелијама алфа липоинска киселина делује као антидот за токсичне супстанце које смањују лучење инсулина (42).

Ова хипотеза је такође потврђена и у студијама *in vivo*. Код пацова са дијабетес мелитусом тип 2 храњених фруктозом. У новијим студијама истовремена примена липополисахарида Ц (индуктор хроничне субакутне упале јетре која такође може пореметити лучење инсулина панкреаса) и алфа липоинске киселине није довела до промене у инсулинској осетљивости, процењених еугликемисјким рефактором, али је прво одредио кламп и секрецију инсулина друге фазе (процењено хипергликемисјком клемом) (42).

Код старијих острваца пацова алфа липоинска киселина је значајно повећала лучење инсулина и смањила реактивне врсте кисеоника. У вези са структуром бета ћелија панкреаса, студије сугеришу да алфа липоинска киселина може да има заштитни ефекат у повреди панкреаса изазване циклоспорином А и валпроичном киселином (42).

Систематски прегледи и мета анализе показали су корисне ефекте алфа липоинске киселине у лечењу дијабетесне полинеуропатије. Алфа липоинска киселина примењена у дози од 600мг или више повећава укупну оцену симптома код особа са дијабетесном неуропатијом. Показало се да алфа липоинска киселина смањује бол која се јавља ноћу, парестезију,

атрофију мишића, потешкоће у ходању у кохорти од 20 испитаника. Резултати који су добијени били су бољи код пацијената са нижим HbA1c <7% у односу на пацијенте са вишим HbA1c >7% (42).

Током 2012. године тим истраживача извршио је мета анализу која је проценила безбедност и ефикасност третмана који укључује интравенску примену алфа липоинске киселине у дози од 300-600мг током 2-4 недеље. Резултати су показали значајна побољшања неуропатских симптома (43).

Након тога истраживачки тим је спровео још једну мета анализу како би упоредио резултате употребе само метилкобаламина и метилкобаламина у комбинацији са алфа липоинском киселином код пацијената са дијабетесном периферном неуропатијом (43).

Резултати су показали да је у односу на терапију само метилкобаламином, дневна примена метилкобаламина и алфа липоинске киселине током 2-4 недеље била повезана са повољнијим исходом у студији нервне проводљивости без тешких нежељених догађаја (43).

Међутим, сви резултати се односе на примену алфа липоинске киселине интравенским путем, док су ограничени докази о томе како орална примена алфа липоинске киселине утиче на полинеуропатију. Из тог разлога је 2022. године спроведена мета анализа. Изабране су студије које су укључивале одрасле пацијенте са примарном дијагнозом дијабетесне сензорне полинеуропатије, укључујући пацијенте који су примали алфа липоинску киселину. Исходи који су узети у обзир су били: укупни резултат симптома, скор оштећења изазваног неуропатијом, аналогна скала бола, праг перцепције вибрације, резултати студија нервне проводљивости и свеобухватни резултат задовољства. Испитивања су била искључена уколико су у њој били пацијенти који су примали алфа липоинску киселину интравенски, пацијенти који су узимали неке друге суплементе поред алфа липоинске киселине, или представљена као извештаји о случајевима или апстракти (43).

На самом почетку је било разматрано 512 студија, док је након примењивања укључујућих и искључујућих фактора у мета анализу укључено само 10 студија. Посматрани су резултати 1242 учесника из различитих држава, Русија, Немачка, Индија, Пакистан, Египат. Дозирање алфа липоинске киселине је варирало у различитим студијама, од 600 до 1800 мг на дан. Просечна старост испитаника се кретала од 47 до 61 године, док се трајање дијабетес мелитуса код испитиваних особа кретало од 10 до 15 година. Ниво А1Ц се кретао у распону од 7,4 до 8,85%. Процент пацијената који је био подвргнут инсулину кретао се између 43% и 57%, са одступањем од 96% у једној студији. Најкраћа студија је трајала 3 недеље, док је

најдужа трајала 104 недеље. Четири студије су показале однос примене алфа липоинске киселине и плацеба на глобално задовољство. Однос шанси за глобално задовољство био је 2,48 (95% CI [1.88, 3.27]) у односу на плацебо. Примена алфа липоинске киселине је произвела повољне ефекте који су били дозно зависни (43).

Обједињени процењени ефекат који је одређен коришћењем модела фиксног ефекта показао је да је примена алфа липоинске киселине довела до значајно повољнијих исхода у односу на контролу.

На основу добијених резултата може се закључити да је третман алфа липоинске киселине имао позитивне ефекте на сензорне симптоме, али не и на снагу мишића или нервну проводљивост. Алфа липоинска киселина је омогућила дозно зависно олакшање симптома у односу на плацебо (43).

Хегази и сарадници су показала да алфа-липоинска киселина може имати улогу у спречавању развоја дијабетесне кардиомиопатије код дијабетеса тип 1 (44).

У студији (45) у којој су учествовала 104 пацијента, којима је дијагностикован дијабетес, узраста од 21 до 65 година, је праћен утицај алфа-липоинске киселине (група I), омега масних киселинама (група II) и витамина Е (група III) на регулацију глукозе и липидни статус.

Студија је била радмозивована, дупло слепа, плацебо контролисана. Коришћени су параметри који су директно или индиректно мерили ендегену инсулинску резистенцију.

Неки од укључујућих фактора су били: централна гојазност, хипертриглицеридемија, хипертензија, низак ХЛД холестерол. Искључујући фактори су били: неконтролисана хипертензија, трудноћа, нефропатија, ретинопатија, инфаркт миокарда, неконтролисане кардиоваскуларне болести (45).

Испитаници су примали алфа-липоинску киселину у дози од 300мг, витамин Е у дози од 400мг, екозапентаенску киселину у дози од 180мг и докозахексаенску киселину у дози од 120мг, у облику меких желатинских капсула. Плацебо група је примала меке желатинске капсуле (45).

По завршетку студије све 4 групе су показале статистички значајно смањење обима струка, али је ниво значајности био већи у третираним групама у односу на плацебо. Смањење БМИ и обима струка сматрано је маркером побољшане осетљивости на инсулин (45).

Групе I, II и III су показале смањење нивоа глукозе у крви на празан стомак али резултати нису били статистички значајни, док је плацебо група показала повећање нивоа глукозе у крви на празан стомак (45).

Дошло је до статистички значајног смањења нивоа HbA1C у I, II и III групи, док у плацебо групи није дошло до статистички значајних резултата (45).

Резултати студије указују на то да се алфа-липоинска киселина, омега масне киселине и витамин Е могу користити код пацијената са дијабетесом тип 2. Студија указује на то да имају статистички значајан ефекат када се користе појединачно али да се треба фокусирати на комбинацију ових антиоксиданаса код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2 (45).

Значај ране интервенције и превентивних мера

Један од најважнијих закључака који се може извести из упоређивања ових резултата са претходним истраживањима јесте значај превентивних мера и ране интервенције у смањењу ризика од компликација. Док су раније студије углавном фокусиране на третман након што је дијабетес мелитус већ дијагностикован, новија истраживања све више наглашавају важност раног откривања и едукације особа која имају предиспозицију за настанак дијабетеса или су гојазане о мерама које могу предузети како би смањиле ризик од развоја овог стања.

Превентивне мере као што су правилна исхрана, богата хранљивим материјама и са ниским гликемијским индексом, редовна физичка активност, умерено вежбање, правилно одржавање телесне тежине, представљају кључне ствари које могу смањити ризик од развоја дијабетес мелитуса тип 2 и његових компликација (7).

Ограничења истраживања

Иако је овај избор направљен са циљем да се обезбеде најпрелевантнији подаци, постоји могућност да су неке важне информације из ранијих студија изостављене. Осим тога, ослањање искључиво на студије које су објављене у рецензираним часописима може ограничити приступ неким новим истраживањима која још увек нису прошла процес рецензије, а која могу имати важне налазе и резултате. Упркос овим ограничењима, методологија анализе литературе представља поуздан начин да се сагледа тренутно стање знања о важности адекватне суплементације код особа са дијабетес мелитусом и да се идентификују области које захтевају даља истраживања.

5. ЗАКЉУЧАК

Закључак ове студије је да редовна физичка активност, разнолика исхрана, унос намирница богатих влакнима, витаминима и минералима смањују могућност за настанак дијабетес мелитуса тип 2. Суплементација хромом може бити делотворна као додатак адекватној исхрани код особа које имају повећан ризик за настанак дијабетес мелитуса, као и код особа које имају дијабетес мелитус. Алфа липоинска киселина повољно утиче на симптоме полинеуропатије која је последица узнапредовале и у већем броју случајева неконтролисане хипергликемије.

Треба нагласити да су и хром и алфа липоинска киселина додаци исхрани, који уз адекватну исхрану и физичку активност могу синергистички деловати на бољи ток болести и бољу регулацију гликемије.

Упоређивање резултата овог истраживања са претходним студијама јасно показује дијабетес мелитус утиче на квалитет живота самог пацијента, посебно ако је присутна гојазност. Иако је велики напредак постигнут у разумевању механизма који стоје иза настанка дијабетес мелитуса, потребна су даља истраживања како би се у потпуности разумеле улоге генетике и фактора животног стила у његовом развоју. Осим тога, истраживање могућности ране интервенције и превентивних мера представља важан корак ка смањењу компликација уколико дође до развоја дијабетес мелитуса тип 2 или гестацијског дијабетеса.

Интеграција резултата из различитих студија показује да је холистички приступ, који укључује правилну исхрану, физичку активност, суплементацију и рану интервенцију, кључан за спречавање настанка дијабетеса, али и одржавање болести без компликација, уколико до ње дође.

Потребна су даља истраживања како би се боље разумели дугорочни ефекти суплементације хромом и алфа липоинском киселином код особа са дијабетес мелитусом.

Посебно је важно истражити везу између суплементације хромом и/или алфа липоинском киселином и развоја компликација код особа са дијабетес мелитусом.

6. ЛИТЕРАТУРА

1. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023) [Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023)]. Wien Klin Wochenschr.135(Suppl 1):7-17. German.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care;34 Suppl 1(Suppl 1):S62-9.
3. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. Lancet. 2014;383(9911):69-82.
4. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. Int J Med Sci.2014;11(11):1185-200.
5. Duffey KJ, Popkin BM. Adults with healthier dietary patterns have healthier beverage patterns. J Nutr. 2006;136:2901–2907
6. Lu W, Hu C. Molecular biomarkers for gestational diabetes mellitus and postpartum diabetes. Chin Med J (Engl).2022;135(16):1940-1951.
7. Pontes JPJ, Mendes FF, Vasconcelos MM, Batista NR. Avaliação e manejo perioperatório de pacientes com diabetes melito. Um desafio para o anestesiolista [Evaluation and perioperative management of patients with diabetes mellitus. A challenge for the anesthesiologist]. Braz J Anesthesiol.2018;68(1):75-86.
8. Qiu C, Coughlin K.B, Frederick I.O. et al. Dietary fiber intake in early pregnancy and risk of subsequent preeclampsia. Am. J. Hypertens. 2008, 21, 903–909
9. Maret W. Chromium Supplementation in Human Health, Metabolic Syndrome, and Diabetes. Met Ions Life Sci. 2019;19:/books/9783110527872/9783110527872-015/9783110527872-015.xml.
10. Su X, He J, Cui J, Li H, Men J. The effects of aerobic exercise combined with resistance training on inflammatory factors and heart rate variability in middle-aged and elderly women with type 2 diabetes mellitus. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2022 (6):e12996.
11. Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, Malin SK, Rodriguez NR, Crespo CJ, Kirwan JP, Zierath JR. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. Med Sci Sports Exerc. 2022;54(2):353-368.

12. Aldhaefi M, Aldardeer NF, Alkhani N, Alqarni SM, Alhammad AM, Alshaya AI. Updates in the Management of Hyperglycemic Crisis. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2022;2:820728.
13. Kolarić V, Svirčević V, Bijuk R, Zupančić V. CHRONIC COMPLICATIONS OF DIABETES AND QUALITY OF LIFE. *Acta Clin Croat.*2022;61(3):520-527.
14. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.*2016;37(3):278-316.
15. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6):917.
16. Khodavirdipour A, Haddadi F, Keshavarzi S. Chromium Supplementation; Negotiation with Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia and Depression. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;19(1):585-595. .
17. Fung TH, Patel B, Wilmot EG, Amoaku WM. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin Med (Lond).* 2022 (2):112-116.
18. Stanković I. Dijetetski suplementi za trudnice i dojilje. *Arhiv za farmaciju* 2006; 56(3): 261-270.
19. McCauley M.E., Broek, Dou L et al. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015.
20. Allen, Lindsay H. Vitamin B12 metabolism and status during pregnancy, lactation and infancy. *Nutrient regulation during pregnancy, lactation, and infant growth (1994):* 173-186.
21. Mahomed K, Gülmezoglu AM, Bhutta ZA. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1997, Issue 2.
22. Li S, Liu D, Kang Y et al. Associations of B Vitamin-Related Dietary Pattern during Pregnancy with Birth Outcomes: A Population-Based Study in Northwest China. *Nutrients.* 2022;14(3):600.
23. Bale J.R., Stoll B.J., Lucas A.O., Eds. National Academies Press (US) Copyright 2003 by the National Academy of Sciences: Washington DC, USA, 2003
24. Jain S, Sharma P, Kulshreshtha S, Mohan G, Singh S. The role of calcium, magnesium, and zinc in pre-eclampsia. *Biol Trace Elem Res.* 2010;133:162-70
25. Verhave G, Siegert CEH. Rol of vitamin D. *The jour of Med.*2012;14(4):4 14-24.

26. Milovanovic O, Milovanovic JR, Djukic A. Population pharmacokinetics of 24- hidroxyvitamin D in healthy young adults. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015;53(1):1-8
27. Packer JE, Slater TF, Willson RL. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature* 1979;278:737-8
28. Walther B, Chollet M.. Menaquinones, bacteria, and foods: vitamin K2 in the diet. In: Gordeladze JO, ed. *Vitamin K2 – Vital for Health and Wellbeing.* London, UK: IntechOpen Limited (eBook); 2017:63–84
29. Alkhatib A, Tsang C, Tiss A, Bahorun T, Arefanian H, Barake R, Khadir A, Tuomilehto J. Functional Foods and Lifestyle Approaches for Diabetes Prevention and Management. *Nutrients* 2017.;9(12):1310.
30. Valdés-Ramos R, Guadarrama-López AL, Martínez-Carrillo BE, Benítez-Arciniega AD. Vitamins and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2015;15(1):54-63.
31. Augustin L.S, Kendall C.W, Jenkins D.J; Willett W.C. et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An international scientific consensus summit from the international carbohydrate quality consortium (icqc). *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. NMCD* 2015, 25, 795–815.
32. Wise JP Jr, Young JL, Cai J, Cai L. Current understanding of hexavalent chromium [Cr(VI)] neurotoxicity and new perspectives. *Environ Int.* 2022;158:106877.
33. Nickens KP, Patierno SR, Ceryak S. Chromium genotoxicity: A double-edged sword. *Chem Biol Interact.* 2010;188(2):276-88.
34. Willoughby D, Hewlings S, Kalman D. Body Composition Changes in Weight Loss: Strategies and Supplementation for Maintaining Lean Body Mass, a Brief Review. *Nutrients.* ;10(12):1876.
35. Yeghiazaryan K, Schild HH, Golubnitschaja O. Chromium-picolinate therapy in diabetes care: individual outcomes require new guidelines and navigation by predictive diagnostics. *Infect Disord Drug Targets.*2012(5):332-9.
36. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, Bril V, Russell JW, Viswanathan V. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.*2019.5(1):42.
37. Alkhalidi F. A comparative study to assess the use of chromium in type 2 diabetes mellitus. *J Med Life.*(8):1178-1182.

38. Orellana-Donoso M, López-Chaparro M, Barahona-Vásquez M, Santana-Machuca A, Bruna-Mejias A, Nova-Baeza P, Valenzuela-Fuenzalida JJ. Effectiveness of alpha-lipoic acid in patients with neuropathic pain associated with type I and type II diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(44):e35368
39. Pontes JPJ, Mendes FF, Vasconcelos MM, Batista NR. Avaliação e manejo perioperatório de pacientes com diabetes melito. Um desafio para o anesthesiologista [Evaluation and perioperative management of patients with diabetes mellitus. A challenge for the anesthesiologist]. *Braz J Anesthesiol*.2018(1):75-86.
40. Ebada MA, Fayed N, Fayed L, Alkanj S, Abdelkarim A, Farwati H, Hanafy A, Negida A, Ebada M, Noser Y. Efficacy of Alpha-lipoic Acid in The Management of Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Pharm Res*. 2019
41. Eason R.C., Archer H.E., Akhtar S., Bailey C.J. Lipoic acid increases glucose uptake by skeletal muscles of obese-diabetic ob/ob mice. *Diabetes Obes. Metab*. 2002;4:29–35.
42. Capece U, Moffa S, Improta I, Di Giuseppe G, Nista EC, Cefalo CMA, Cinti F, Pontecorvi A, Gasbarrini A, Giaccari A, Mezza T. Alpha-Lipoic Acid and Glucose Metabolism: A Comprehensive Update on Biochemical and Therapeutic Features. *Nutrients*. 2022;15(1):18.
43. Hsieh RY, Huang IC, Chen C, Sung JY. Effects of Oral Alpha-Lipoic Acid Treatment on Dabetic Polyneuropathy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Nutrients*.2023;15(16):3634
44. Hegazy SK, Tolba OA, Mostafa TM, Eid MA, El-Afify DR. Alpha-lipoic acid improves subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with type 1 diabetes. *Rev Diabet Stud*. 2013
45. Udupa AS, Nahar PS, Shah SH, Kshirsagar MJ, Ghongane BB. Study of comparative effects of antioxidants on insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res*.2012.

САЖЕТАК

Увод: Дијабетес мелитус се односи на групу метаболичких процеса, односно болести чији је главни показатељ повећање нивоа глукозе у крви, хипергликемија. Основа абнормалности у метаболизму угљених хидрата, масти и протеина код дијабетеса је дефицитарно деловање инсулина на циљна ткива. Недовољно деловање инсулина је резултат неадекватног лучења инсулина и/или смањеног одговора ткива на инсулин у једној или више тачака у сложеним путевима деловања хормона. Хром у исхрани је есенцијални нутријент са препорученим дневним уносом од 50 до 200 микрограма хрома дневно. Показало се да игра важну улогу у метаболизму глукозе, липида и аминокиселина својим потенцирајућим ефектима на деловање инсулина. Алфа липоинска киселина има различите функције које се могу разликовати у односу на друга једињења присутна у ћелији, на пример алфа липоинска киселина може стимулисати унос глукозе, посебно у мишићима и адипоцитима. Са својим антиоксидативним и прооксидативним дејством које утиче на регулацију инсулинске осетљивости и лучење инсулина се широко прописује код особа са дијабетес мелитусом због повољног утицаја на нервну проводљивост и ублажавање симптома дијабетесне полинеуропатије.

Циљ: Циљ истраживања је да се прегледају студије које су објављене у рецензираним часописима, како би се осигурало да рад одражава најновије и најрелевантније информације о бенефитима суплементације хромом и алфа липоинском киселином код особа са дијабетес мелитусом.

Методологија: У овом раду се примењује метод систематске анализе литературе како би се пружио дубљи увид у питања суплементације хромом и алфа липоинском киселином код дијабетес мелитуса, са посебним освртом на превентивне мере, здрав начин исхране и физичку активност.

Резултати: Резултати овог истраживања о суплементацији хромом и алфа липоинском киселином потврђују закључке који су добијени у претходним студијама, али истовремено додају нове увиде у сложеност овог стања и његових последица уколико се не лечи адекватно. Много ранијих истраживања је показало да су гојазност и физичка неактивност један од главних фактора ризика за развој дијабетеса, док су неадекватно лечење и изостанак суплементације кључни у развоју компликација.

Закључак: Закључак ове студије указује на то гојазност, дијабетес мелитус и нередовна физичка активност представљају значајан здравствени проблем и за собом вуку велики број компликација уколико се не лече адекватно уз помоћ медикаментозне и немедикаментозне терапије. Превентивне мере и адекватна суплементација су кључни за спречавање настанка компликација као и за ублажавање симптома уколико до развоја компликација дође. Индивидуални приступ терапији базиран на адекватној исхрани и суплементацији може смањити број компликација и побољшати квалитет живота особа са дијабетес мелитусом.