

# Protuupalna prehrana

---

**Mustapić, Marin**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:677871>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-24**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**  
**I**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marin Mustapić**

**PROTUUPALNA PREHRANA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**prof. dr. sc. Tea Bilušić**

**Split, listopad 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**  
**I**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marin Mustapić**

**PROTUUPALNA PREHRANA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**prof. dr. sc. Tea Bilušić**

**Split, listopad 2022.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet**  
**Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija**  
**Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Tema rada:** prihvaćena je na 74. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 21. sjednici fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 14. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

**Mentor:** prof. dr. sc. Tea Bilušić

### PROTUUPALNA PREHRANA

Marin Mustapić, broj indeksa: 214

#### **Sažetak:**

**Cilj:** Pregledom dostupne znanstvene literature prikazati utjecaj hrane i komponenti hrane na razvoj upalnih procesa u ljudskom organizmu te pronaći smjernice za pravilno provođenje protuupalne prehrane.

**Materijali i metode:** Pregled literature temeljio se na pretrazi znanstvenih radova koji su istraživali učinak određenih tvari i namirnica na biomarkere upale. Pretražena je baza MEDLINE (PubMed) koristeći izraze *inflammation*, *diet*, *inflammatory markers*, *anti-inflammatory diet*, *dietary inflammation index*. Prilikom pretraživanja literature nije se koristio niti jedan od mogućih isključivih kriterija. Prema tome, u istraživanje su uključeni svi radovi neovisno o godini objave i ustroju istraživanja.

**Rezultati:** Namirnice koje pojačavaju upalni proces su meso i mesne prerađevine, biljni izvori omega-6 masnih kiselina, konditorski i pekarski proizvodi, neumjerene količine alkohola te gazirana i zaslađena pića. Namirnice koje smanjuju upalni proces su maslinovo ulje, plava riba i orašasto voće bogato omega-3 masnim kiselinama, voće, povrće, gljive te začinsko i aromatično bilje kao izvor fitokemikalija.

**Zaključci:** Protuupalna prehrana povezana je sa smanjenjem biomarkera upale, smanjenim rizikom za razvoj nezaraznih kroničnih bolesti te je povezana s duljim životnim vijekom. Način konzumacije hrane važan je dio u provođenju protuupalne prehrane, a optimalne režime protuupalne prehrane predstavljaju Mediteranska i *Okinawa* prehrana. Uz redovitu fizičku aktivnost te smanjenu konzumaciju alkohola i prestanak pušenja, provođenje protuupalne prehrane može spriječiti razvoj niza bolesti koje u podlozi imaju upalni proces.

**Ključne riječi:** protuupalna prehrana, upalni proces, biomarkeri upale, Mediteranska prehrana

**Rad sadrži:** 71 stranica, 2 slike, 10 tablica i 222 literaturne reference

**Jezik izvornika:** hrvatski

#### **Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. prof. dr. sc. Olivera Politeo
2. doc. dr. sc. Josipa Bukić
3. prof. dr. sc. Tea Bilušić

**Datum obrane:** 25. listopada 2022.

**Tiskani i elektronički (pdf format) oblik diplomskog rada pohranjen je u Knjižnici Medicinskog fakulteta Split,**  
Šoltanska 2

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Thesis subject:** was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 74 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 21 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 14

**Supervisor:** Tea Bilušić, PhD, Full professor

### ANTI-INFLAMMATORY DIET

Marin Mustapić, index number: 214

#### Summary:

**Objective:** Using the available scientific literature, demonstrate the effects of foods and food components on the development of inflammatory processes in the human body and find the guidelines for the proper implementation of an anti-inflammatory diet.

**Materials and methods:** The literature search was based on a search for scientific papers investigating the effect of specific substances and food components on inflammatory biomarkers. The MEDLINE database (PubMed) was searched using the terms “inflammation”, “diet”, “inflammatory markers”, “anti-inflammatory diet”, “dietary inflammatory index”. None of the possible exclusion criteria were used in the literature search, so all papers were included in the study, regardless of the year of publication or the structure of the study.

**Results:** Foods that increase the inflammatory process include meat and meat products, plant sources of omega-6 fatty acids, sweets and bakery products, excessive alcohol consumption, and carbonated and sweetened beverages. Foods that reduce the inflammatory process include olive oil, fatty fish and nuts rich in omega-3 fatty acids, fruits, vegetables, mushrooms, and herbs and aromatic herbs as a source of phytochemicals.

**Conclusions:** An anti-inflammatory diet is associated with a reduction in inflammatory biomarkers, a lower risk of developing non-communicable chronic diseases, and a longer life expectancy. How foods are consumed is an important component of implementing an anti-inflammatory diet, and the optimal anti-inflammatory diet is represented by the Mediterranean and Okinawan diets. Together with regular physical activity and the reduction of alcohol consumption and smoking, an anti-inflammatory diet can prevent the development of various diseases.

**Key words:** anti-inflammatory diet, inflammatory process, biomarkers of inflammation, the Mediterranean diet

**Thesis contains:** 71 pages, 2 figures, 10 tables and 222 references

**Original in:** Croatian

#### Defense committee:

1. Olivera Politeo, PhD, Full professor
2. Josipa Bukić, asst. prof., PhD
3. Tea Bilušić, PhD, Full professor

**Defense date:** October 25, 2022

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited** in the Library of the School of Medicine Split, Šoltanska 2

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Temeljne uloge hrane .....	2
1.1.1. Energetska homeostaza .....	2
1.1.2. Glavne komponente hrane .....	3
1.1.2.1. Makronutrijenti.....	3
1.1.2.1.1. Ugljikohidrati.....	4
1.1.2.1.2. Bjelančevine .....	5
1.1.2.1.3. Masti i ulja .....	6
1.1.2.2. Mikronutrijenti .....	8
1.1.2.2.1. Vitamini topljivi u vodi.....	8
1.1.2.2.2. Vitamini topljivi u mastima .....	10
1.1.2.2.3. Makroelementi.....	12
1.1.2.2.4. Elementi u tragovima.....	14
1.1.2.3. Fitokemikalije.....	15
1.2. Imunološki sustav .....	20
1.2.1. Prirođena imunost .....	20
1.2.2. Stečena imunost .....	21
1.2.3. Stanice imunološkog sustava .....	22
1.3. Upalni proces .....	23
1.3.1. Posrednici upalnog procesa.....	24
1.3.2. Biomarkeri upale.....	25
1.3.3. Upalni proces kao podloga bolesti .....	26
1.3.4. Upalni indeks prehrane .....	27
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	28
3. MATERIJALI I METODE .....	30
4. REZULTATI.....	32
4.1. Namirnice koje pojačavaju upalni proces.....	33
4.2. Namirnice koje smanjuju upalni proces .....	35
4.3. Provođenje protuupalne prehrane .....	37
5. RASPRAVA.....	41
6. ZAKLJUČCI.....	44

7. LITERATURA.....	46
8. SAŽETAK.....	66
9. SUMMARY .....	68
10. ŽIVOTOPIS .....	70

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Tei Bilušić, na usmjeravanju i savjetima prilikom izrade ovog rada te doc. dr. sc. Josipi Bukić na uvijek brznoj pomoći.*

*Hvala i svakom kvalitetnom učitelju, nastavniku i profesoru koji me ispratio na mom putu obrazovanja, no ipak, najveće hvala mojim roditeljima koji su znali da je ulaganje u znanje najbolja moguća investicija.*



## **1. UVOD**

## 1.1. Temeljne uloge hrane

Hrana ima brojne uloge, no ona glavna zasigurno je opskrbljivanje organizma hranjivim tvarima. Hranjive tvari daju organizmu energiju i potrebne su za rast, razvoj, održavanje biokemijskih procesa i zaštitu organizma (1).

Hrana ima društveni, kulturni i psihološki značaj, a izrazito je važan i njen utjecaj na zdravlje (2, 3). Hipokrat s Kosa, najpoznatiji antički grčki liječnik iz 5. i 4. stoljeća prije Krista, izrekao je i danas vrlo poznatu rečenicu – “Neka vaša hrana bude vaš lijek, a vaš lijek vaša hrana” (4).

Nekoliko bitnih primjera da hrana može biti lijek pokazani su kroz povijest – vitamin C iz limuna i kiselog kupusa spriječio je skorbut pomoraca, a folati iz ekstrakta kvasca bili su učinkoviti u sprječavanju tropske makrocitične anemije kao i nastanka *spine bifide* u novorođenčadi (4). Osim ovih, postoje i drugi brojni primjeri u kojima prehrana može spriječiti kroničnu bolest, promijeniti njen tijek i biti nadopuna farmakološkoj terapiji (5).

### 1.1.1. Energetska homeostaza

Homeostaza, od grčkih riječi *homeo* (hrv. sličan) i *stasis* (hrv. stalan), riječ je koja opisuje sposobnost ili težnju organizma za održavanjem relativno stabilnih uvjeta u organizmu usprkos promjenama u okolini (6, 7).

Energetski unos i energetska potrošnja također bi trebali biti u tom relativno stalnom odnosu. Jednostavno rečeno, kada se energetski unos smanji, smanji se i njegova potrošnja te vrijedi i obrnuto. Energetska homeostaza vrlo je važna za prilagodbu organizma te su se u tu svrhu razvili visoko specijalizirani mehanizmi koji imaju za cilj očuvanje ravnoteže (8).

Unos energije ovisi o unosu makronutrijenata (proteina, masti i ugljikohidrata) dok njihova apsorpcija ovisi o pojedincu i njegovom zdravstvenom statusu (9). Kalorijska vrijednost makronutrijenata i njihov dnevni unos bitni su faktori održavanja homeostaze te jako utječu na energetske ravnoteže organizma pojedinca. Ugljikohidrati i proteini sadrže četiri kalorije po gramu, dok masti sadrže devet kalorija po gramu (10).

Dnevna potrošnja energije drugi je dio energetske ravnoteže, a može se podijeliti na četiri dijela (8):

1. utrošak energije u mirovanju, REE (engl. *resting energy expenditure*);
2. utrošak energije izazvan aktivnošću, AID (engl. *activity-induced energy expenditure*);
3. termogeneza izazvana vrstom namirnica, DIT (engl. *diet-induced thermogenesis*);
4. energija potrebna za termoregulaciju, AT i FT (engl. *adaptive/facultative thermogenesis*).

Utrošak energije u mirovanju najviše ovisi o visini tijela i njegovom sastavu te je proporcionalan težini tijela i nemasnoj masi. Može biti od 3 do 10% veći od bazalnog utroška energije, odnosno energije potrebne za održavanje vitalnih funkcija organizma. Utrošak energije izazvan aktivnošću najviše je varijabilan dio ukupne dnevne potrošnje. Unos hrane utječe na sve komponente dnevne potrošnje energije, no najviše na termogenezu izazvanu prehranom na koju ima različit utjecaj ovisno o makronutrijentima u obroku i dnevnim varijacijama kod pojedinca. Termički utjecaj hrane čini otprilike 10-15% dnevne potrošnje energije, a postoji velik interes za njegove promjene kako bi se povećala potrošnja energije i potaknuo gubitak tjelesne mase. Primjerice, prehrana bogata proteinima zahtijeva više energije za probavljanje od ugljikohidrata i lipida, a bitna je i vrsta proteina te vrijeme konzumacije obroka. Adaptivna termogeneza i fakultativna termogeneza (proizvedena toplina ovisna o vanjskim uvjetima) štite organizam od hladnoće te reguliraju energetske balans (8).

## **1.1.2. Glavne komponente hrane**

### **1.1.2.1. Makronutrijenti**

Makronutrijenti su hranjive tvari koje organizam treba u velikim količinama kako bi od njih, prvenstveno, dobio energiju. Dije se na ugljikohidrate, bjelancevine i masti, a njihov omjer bitan je za održavanje zdravlja organizma (9, 11).

### 1.1.2.1.1. Ugljikohidrati

Ugljikohidrati su makronutrijenti koje primarno pronalazimo u hrani biljnog podrijetla, a iznimka su mliječni proizvodi koji sadrže laktozu (12). Mogu se podijeliti u četiri skupine: monosaharide, disaharide, oligosaharide i polisaharide (13).

Monosaharidi su jednostavni ugljikohidrati koji grade složene ugljikohidrate, a glavni im je predstavnik glukoza. Ona je glavni izvor energije za mozak, središnji živčani sustav i crvene krvne stanice te druge stanice s malo mitohondrija ili bez njih (14). Također, razvijeni su brojni mehanizmi kojima se glukoza može sintetizirati ili otpustiti u slučaju niske razine u krvi – primjerice glukoneogeneza i glikogenoliza. Neki od drugih monosaharida su galaktoza, manoz, fruktoza, ramnoza i fukoza (13).

Disaharidi su druga skupina jednostavnih ugljikohidrata, a sastoje se od dvije, glikozidno povezane, monosaharidne jedinice. Primjeri su saharoza, laktoza i maltoza. Saharoza se sastoji od jedne molekule fruktoze i jedne molekule glukoze. Prirodni je šećer koji nastaje fotosintezom u biljkama, a upravo preradbom biljaka poput šećerne trske i šećerne repe dobivamo kupovni šećer. Maltoza se sastoji od dvije molekule glukoze, a laktoza od jedne molekule glukoze i jedne molekule galaktoze (13, 15)

Oligosaharidi sadrže 3-10 monosaharida, a polisaharidi više od 10 monosaharida (16, 17). U polisaharide se ubrajaju glikogen, škrob, prehrambena vlakna. Glikogen je glavni skladišni polimer glukoze u našem organizmu smješten primarno u jetri i mišićima, a škrob je glavni oblik skladištenja ugljikohidrata u biljkama (18, 19). Prehrambena vlakna su teško probavljivi ili neprobavljivi složeni polimeri monosaharida s brojnim povoljnim učincima na zdravlje ljudi poput poboljšanja probave, očuvanja zdrave mikroflore te davanja osjećaja sitosti (14, 20). Dijelev se na topljiva vlakna poput pektina,  $\beta$ -glukana i sluzi te netopljiva poput celuloze, hemiceluloze i lignina (21).

Bogati izvori ugljikohidrata su: grah, voće, povrće, sjemenke, cjelovite žitarice, orašasti plodovi i mahunarke, a preporučeni dnevni unos ugljikohidrata kod prehrane od 2000 kalorija na dan iznosi 275 g (12).

### 1.1.2.1.2. Bjelančevine

Bjelančevine su makronutrijenti koji se mogu pronaći u hrani biljnog i životinjskog podrijetla (22). Njihova osnovna građevna jedinica je aminokiselina. Aminokiseline se vežu peptidnim vezama, a nastali peptidi i polipeptidi vezanjem u složenije konformacije stvaraju bjelančevine. Od dvadeset aminokiselina važnih za funkciju organizma, devet ih je esencijalno i moraju se unositi hranom, pet je neesencijalno jer ih tijelo može samo sintetizirati, a ostalih šest je uvjetno esencijalno – moraju se unositi hranom samo u određenim dijelovima života, stanjima ili bolestima (Tablica 1) (20, 23, 24).

**Tablica 1.** Podjela aminokiselina (24).

Esencijalne aminokiseline	Neesencijalne aminokiseline	Uvjetno esencijalne aminokiseline
histidin	alanin	arginin
izoleucin	asparagin	cistein
leucin	asparaginska kiselina	glutamin
lizin	glutaminska kiselina	glicin
metionin	serin	prolin
fenilalanin		tirozin
treonin		
triptofan		
valin		

Neke od uloga aminokiselina su sinteza novih bjelančevina (uključujući enzime, hormone, protutijela i transportne bjelančevine), izgrađivanje i popravljavanje tkiva i mišića, pružanje strukturne potpore membranama stanica, organima, koži, kosi i noktima te održavanje normalne pH razine (20, 22, 23).

Sve prehrambene bjelančevine nemaju jednaku vrijednost – one mogu biti potpune, nepotpune i komplementarne. Potpune bjelančevine sadrže sve esencijalne aminokiseline u adekvatnim količinama, a možemo ih naći u hrani životinjskog podrijetla i soji. Nepotpune

bjelančevine nemaju jednu ili više esencijalnih aminokiselina ili ih pak nemaju dovoljno, a uglavnom se nalaze u hrani biljnog podrijetla. Komplementarne bjelančevine čine dva ili više izvora bjelančevina koja se nadopunjuju, primjerice žitarice koje imaju nisku razinu lizina te grah i mahunarke koje imaju nisku razinu metionina. U tom slučaju jelo poput riže s grahom ili maslaca od kikirikija na kruhu od cjelovitog brašna čini jelo s potpunim bjelančevinama (22).

Bogati izvori bjelančevina su: grah, mahunarke, mliječni proizvodi, jaja, meso, perad, sjemenke, orašasti plodovi, riba te proizvodi soje, a preporučeni dnevni unos bjelančevina kod prehrane od 2000 kalorija na dan iznosi 50 g (22).

### 1.1.2.1.3. Masti i ulja

Masti su makronutrijenti koji se mogu pronaći u hrani biljnog i životinjskog podrijetla (25). Neke od glavnih uloga masti su pružanje visokoenergetskih zaliha (sekundarni izvor energije), gradnja staničnih membrana, transport i apsorpcija tvari (primjerice vitamina A, D, E i K) te izolacija organizma (temperaturna i zaštitna) (20, 25, 26).

Masti i ulja sastavljeni su od glicerola i masnih kiselina, odnosno njihovi su esteri (27). Razlikuju se po agregatnom stanju – na sobnoj temperaturi su masti u čvrstom, a ulja u tekućem stanju (25).

Masne kiseline dijelimo na zasićene koje su zastupljenije u mastima i hrani životinjskog podrijetla, dok su nezasićene zastupljenije u uljima i hrani biljnog podrijetla (25). Zasićene masne kiseline nemaju dvostruke veze, a naš organizam ih sam proizvodi (28, 30). Nezasićene masne kiseline dijelimo na one s jednom dvostrukom vezom – mononezasićene (MUFA, engl. *monounsaturated fatty acids*) i na one s dvije ili više dvostruke veze – polinezasićene (PUFA, engl. *polyunsaturated fatty acids*) (28, 29).

*Trans* masti su nezasićene masne kiseline koje umjesto dvostruke *cis* veze imaju dvostruku *trans* vezu koja mijenja njihov oblik. Imaju velik utjecaj na zdravlje, a dijele se na one nastale prirodnim procesima koje se mogu naći u malim količinama u mliječnim proizvodima, govedini i janjetini te na one nastale umjetnim procesima hidrogeniranja ulja u margarinu, grickalicama, kolačima, kremama itd. (25, 32).

Bogati izvori masti i ulja su:

1. životinjske masti, mliječni proizvodi, meso i meso peradi, prerađeni mesni proizvodi, ulja tropskih biljaka, grickalice, kolači, deserti – zasićene masne kiseline (30);
2. avokado, riba, masline, majoneza, sjemenke, orašasti plodovi, biljna ulja – nezasićene masne kiseline (25, 31).

Preporučeni dnevni unos masti kod prehrane od 2000 kalorija na dan iznosi 78 g (25).

Kao što je već rečeno, kombinacija svih makronutrijenata potrebna je za održavanje zdravlja, no njihov optimalni omjer zapravo ne postoji. Tijekom povijesti, omjeri unesenih makronutrijenata s obzirom na njihovu energetska vrijednost znantno su se mijenjali, a osim o vremenu, variraju i o geografskom prostoru. Tako postoje primjeri o prehrani Inuita na Aljasci koja se temelji na hrani dobivenoj od životinja (33% proteina, 41% masti i 26% ugljikohidrata) koja je povezana s manjim rizikom od nastanka karijesa, dok je prehrana farmera u Irskoj (12% proteina, 1% masti i 87% ugljikohidrata) pokazala vrlo nisku incidenciju dijabetesa (11).

Danas su preporuke za pravilan omjer makronutrijenata vrlo slične, no male razlike i dalje postoje ovisno o geografskom prostoru (11). Jedna od preporuka je ona Američke agencije za hranu i lijekove, a glasi: 10% proteina, 35% masti i 55% ugljikohidrata (12, 22, 25).

Trenutno postoji vidljivi trend u kojem rafinirani ugljikohidrati, hrana bogata životinjskim masnoćama, hrana s dodanim šećerom i biljna ulja mijenjaju tradicionalnu prehranu temeljenu na unosu žitarica, mahunarki, voća i povrća te nerafiniranih ugljikohidrata. Uz tu promjenu, očita je i posljedica takve prehrane na zdravlje – veći indeks tjelesne mase, pretilost, dijabetes, veći opseg struka te brojne kronične bolesti (33). Primjerice, između 1985. i 2010. godine, u prehrani stanovnika Vijetnama smanjen je prosječni unos ugljikohidrata, a povećan prosječni unos masti te je ta promjena, uz ostale čimbenike, pridonijela porastu prevalencije dijabetesa tipa 2 (11).

### **1.1.2.2. Mikronutrijenti**

Mikronutrijenti se od makronutrijenata razlikuju po tome što su potrebni u puno manjim količinama, ne daju energiju i imaju specifične funkcije u organizmu (34). Dvije glavne skupine mikronutrijenata su anorganski elementi iz vode i tla – minerali te organski spojevi dobiveni iz biljaka i životinja – vitamini (9, 35).

Mikronutrijenti su važni za rast i razvoj, rad imunološkog sustava te brojne druge funkcije (36-38), a neki imaju ulogu u borbi i u prevenciji bolesti (39, 40). Određeni pak vitamini i minerali (vitamin C, vitamin E, selen) djeluju kao antioksidansi koji štite stanicu od oštećenja i organizam od različitih bolesti, uključujući karcinome, Alzheimerovu bolest i srčana oboljenja (41-43). Istraživanja su pokazala da vitamin E, vitamin C i  $\beta$ -karoten smanjuju rizik od Alzheimerove bolesti, a neki bi minerali, poput selena, mogli biti važni u sprječavanju srčanih oboljenja (44, 45).

Mikronutrijenti se mogu podijeliti na više skupina (46):

1. vitamini topljivi u vodi;
2. vitamini topljivi u mastima;
3. makroelementi;
4. elementi u tragovima.

#### **1.1.2.2.1. Vitamini topljivi u vodi**

Postoji devet vitamina topljivih u vodi – osam vitamina skupine B (tiamin, riboflavin, niacin, pantotenska kiselina, piridoksin, biotin, folna kiselina i kobalamin) te vitamin C. Ukoliko se unose u većim količinama, suvišak se izluči urinom. Vitamini skupine B koenzimi su u važnim kemijskim reakcijama proizvodnje energije (47, 48). Preporučene dnevne doze nekih vitamina razlikuju se ovisno o spolu (Tablica 2), kao i o dobi te posebnim stanjima poput trudnoće i laktacije (49-57).



**Tablica 2.** Preporučene dnevne doze i glavni prehrambeni izvori vitamina topljivih u vodi (49-57).

<b>Vitamin</b>	<b>Preporučena dnevna doza (M i Ž; 19+ godina)</b>	<b>Glavni prehrambeni izvori</b>
<b>tiamin (B1)</b>	1,2 i 1,1 mg	cjelovite žitarice, meso, riba,
<b>riboflavin (B2)</b>	1,3 i 1,1 mg	jaja, mesne iznutrice, nemasno meso, mliječni proizvodi, određeno povrće
<b>niacin (B3)</b>	16 i 14 mg	meso, meso peradi, riba, orašasti plodovi, mahunarke, žitarice
<b>pantotenska kiselina (B5)</b>	5 mg	meso i mesne iznutrice, piletina, cjelovite žitarice, određeno povrće
<b>piridoksin (B6)</b>	1,3 mg	riba, mesne iznutrice, krumpir i drugo škrobasto povrće, necitrusno voće
<b>biotin (B7)</b>	30 mg	meso i mesne iznutrice, jaja, riba, sjemenke, orašasti plodovi, određeno povrće
<b>folna kiselina (B9)</b>	400 µg	zeleno lisnato povrće, voće, sjemenke, orašasti plodovi, grah, grašak, jaja, mliječni proizvodi, meso, riba
<b>kobalamin (B12)</b>	2,4 µg	meso, meso peradi, riba, jaja, mliječni proizvodi
<b>askorbinska kiselina (C)</b>	90 i 75 mg	citrusi, rajčice, krumpir, paprike, brokula, jagode, kivi te drugo voće i povrće

Tiamin sudjeluje u energijskom metabolizmu te rastu, razvoju i funkciji stanica (49).

Riboflavin je bitan dio koenzima FMN (flavin mononukleotid) i FAD (flavin adenin dinukleotid) koji imaju ulogu u proizvodnji energije, rastu, razvoju i funkciji stanice te metabolizmu masti, lijekova i steroida (50).

Niacin se u tijelu metabolizira do aktivnog oblika, koenzima NAD (nikotinamid adenin dinukleotid). Više od 400 enzima treba NAD kako bi se katalizirale reakcije u tijelu te se može reći da je NAD najtraženiji koenzim ovisan o vitaminima (51).

Glavne funkcije pantotenske kiseline su sinteza koenzima A (CoA) i proteina nosača acilne grupe. CoA je vrlo važan kod sinteze i degradacije masnih kiselina, prijenosa acetilne i acilne grupe te mnoštva drugih anaboličkih i kataboličkih reakcija (52).

Aktivni koenzimi piridoksina su PLP (piridoksal-5'-fosfat) i PMP (piridoksamin-5'-fosfat). U ovim oblicima, piridoksin sudjeluje u više od sto enzimskih reakcija od kojih je većina vezana za metabolizam proteina, a neke i za metabolizam ugljikohidrata i lipida (53).

Biotin je kofaktor za pet karboksilaza koje kataliziraju kritične korake u metabolizmu masnih kiselina, glukoze i aminokiselina. Također, ima važnu ulogu u modifikaciji histona, genskoj regulaciji i staničnoj signalizaciji (54).

Folna kiselina je koenzim u sintezi DNK i RNK te metabolizmu aminokiselina. Njeni aktivni oblici su 5-metil-tetrahidrofolat i tetrahidrofolat. Jedna važna reakcija ovisna o folnoj kiselini je konverzija homocisteina u metionin u sintezi S-adenozil-metionina, bitnog donora metilne skupine (55).

Aktivni oblici kobalamina su metilkobalamin i 5-deoksiadenozilkobalamin koji nastaju od hidroksikobalamina i cijanokobalamina. Bitni su u razvoju, mijelinaciji i funkciji središnjeg živčanog sustava, sintezi DNK i razvoju zdravih crvenih krvnih stanica (56).

Vitamin C bitan je za biosintezu kolagena, L-karnitina i određenih neurotransmitera, a uključen je i u metabolizam bjelancevina te je važan fiziološki antioksidans. Također, ima veliku ulogu u imunološkom sustavu te poboljšava apsorpciju željeza (57).

#### **1.1.2.2.2. Vitamini topljivi u mastima**

Vitamini topljivi u mastima su vitamini A, D, E i K. Imaju kompleksnu apsorpciju (koja je bolja uz masnu hranu), metabolizam i distribuciju, a skladište se u jetri i masnom tkivu (58). Vitamin D i vitamin K su vitamini koje ljudski organizam može relativno samostalno proizvesti. Za sintezu vitamina D tijelu je potrebna izloženost UV zrakama Sunčeva svjetla, dok vitamin K uglavnom proizvode bakterije u probavnom sustavu (59, 60). U Tablici 3 prikazane su preporučene dnevne doze i glavni prehrambeni izvori vitamina topljivih u mastima.

**Tablica 3.** Preporučene dnevne doze i glavni prehrambeni izvori vitamina topljivih u mastima (61-64).

<b>Vitamin</b>	<b>Preporučena dnevna doza (M i Ž; 19+ godina)</b>	<b>Glavni prehrambeni izvori</b>
<b>retinol (A)</b>	900 i 700 µg	goveđa jetra, riba, jaja, mliječni proizvodi, batat, mrkva, cata
<b>kalciferol (D)</b>	15 µg	meso masne ribe, goveđa jetra, žumanjci, mliječni proizvodi, gljive
<b>tokoferol (E)</b>	15 mg	orašasti plodovi, sjemenke, biljna ulja, zeleno lisnato povrće
<b>filokinon, menakinon, menadion (K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>3</sub>)</b>	120 i 90 µg	zeleno lisnato povrće, biljna ulja, voće, meso, jaja

Vitamin A uključen je u imunološku funkciju i staničnu komunikaciju te je bitan za normalan reproduktivni sustav muškarca i žene. Potiče rast, razvoj i diferencijaciju stanice te ima važnu ulogu u održavanju normalnog srca, pluća, očiju i drugih organa (61).

Vitamin D dobiven izlaganjem Sunčevoj svjetlosti, hranom i suplementima je inertan te mora proći dvije hidroksilacije kako bi se aktivirao. Prva se odvija u jetri gdje kalciferol prelazi u kalcidiol, a druga se odvija pretežito u bubrezima gdje nastaje fiziološki aktivan kalцитriol. Vitamin D potiče apsorpciju kalcija u crijevima te održava normalnu koncentraciju kalcija i fosfata u serumu. Na taj način omogućava normalnu mineralizaciju kostiju i sprječava nastanak grčeva. Bitan je i za rast kostiju te njihovo remodeliranje osteoblastima i osteoklastima (62).

Postoji osam oblika vitamina E, a za ljudski je organizam najvažniji  $\alpha$ -tokoferol. Vitamin E je antioksidans koji zaustavlja proizvodnju reaktivnih kisikovih spojeva koji bi nastali oksidacijom masti. Uključen je u imunološku funkciju, staničnu signalizaciju, gensku ekspresiju i druge metaboličke procese (63).

Vitamin K je koenzim za karboksilazu ovisnu o vitaminu K, enzim bitan za sintezu proteina koji sudjeluju u hemostazi i metabolizmu kostiju. Protrombin i osteokalcin su proteini ovisni o vitaminu K. Protrombin je direktno uključen u proces zgrušavanja krvi, dok je osteokalcin prisutan u kostima te ima ulogu u njihovom metabolizmu (64).

### 1.1.2.2.3. Makroelementi

Minerali se dijele na makroelemente i elemente u tragovima ovisno o dnevnim potrebama pa su tako minerali koji su organizmu potrebni u količinama većim od 100 mg/dan makroelementi, a oni koji su organizmu potrebni u količinama 1-100 mg/dan su elementi u tragovima. Postoje i takozvani “ultra-elementi u tragovima” koji su organizmu potrebni u količinama manjim od 1 µg/dan, no o njima se u ovom radu neće raspravljati (46, 65).

U makroelemente spadaju kalcij, fosfor, magnezij, natrij, klor, kalij i sumpor, a njihove preporučene dnevne doze i glavni prehrambeni izvori prikazani su u Tablici 4.

**Tablica 4.** Preporučene dnevne doze i glavni prehrambeni izvori makroelemenata (66-71).

<b>Mineral</b>	<b>Preporučena dnevna doza (M i Ž; 19+ godina)</b>	<b>Glavni prehrambeni izvori</b>
<b>kalcij</b>	1 000 mg	mliječni proizvodi, kelj, brokula, konzervirane sardine, losos
<b>fosfor</b>	700 mg	mliječni proizvodi, meso, meso peradi, jaja, orašasti plodovi, mahunarke, određeno povrće i sjemenke
<b>magnezij</b>	400-420 i 310-320 mg	zeleno lisnato povrće, mahunarke, sjemenke, orašasti plodovi, žitarice
<b>kalij</b>	3 400 i 2 600 mg	brojno voće i povrće, meso, meso peradi, riba, mliječni proizvodi
<b>natrij</b>	1 500 mg*	kuhinjska sol
<b>klor</b>	1 500 mg*	kuhinjska sol
<b>sumpor</b>	PDD ne postoji†	kupus, jaja, mliječni proizvodi, riba, meso, češnjak, luk, mahunarke

\*s obzirom da je kuhinjska sol, natrijev klorid, glavni izvor oba elektrolita u europskoj prehrani, njihove PDD su otprilike jednake; rasponi i preporuke su različite, no preporučuje se unos manji od 2 300 mg/dan s time da je idealni unos procijenjen na oko 1 500 mg/dan (70, 71)

†sumpor je jako zastupljen u hrani pa nema rizika za deficitom ili toksičnosti zbog njegova manjka ili viška (72); PDD za aminokiseline sa sumporom, primjerice metionin i cistein, iznosi 13 mg/kg (73, 74)

Kalcij se primarno nalazi u zubima i kostima (98%) te omogućava normalno kretanje tijela tako što čini tkiva fleksibilnima, čvrstim i jakim. Mali udio kalcija nalazi se u cirkulaciji, izvanstaničnoj tekućini i tkivima (66).

Fosfor se također primarno nalazi u zubima i kostima (85%), a manji dio nalazi se u DNK, RNK, ATP-u i fosfolipidima – dijelovima staničnih membrana. Ima veliku ulogu u transkripciji gena, aktivaciji enzima, održavanju normalnog pH izvanstanične tekućine te u održavanju energije unutar stanice (67).

Magnezij je kofaktor u više od 300 enzimskih sustava koji reguliraju razne biokemijske reakcije poput sinteze bjelančevina, funkcije mišića i živaca, kontrole glukoze u krvi te kontrole krvnog tlaka (68).

Kalij je glavni unutarstanični kation važan za održavanje normalnog volumena stanice i transmembranskog elektrokemijskog gradijenta (69).

Natrij je najvažniji izvanstanični kation, a bitan je za održavanje stanične homeostaze, krvnog tlaka, ravnoteže tekućine i elektrolita te podražljivosti živaca i mišića (75).

Klor je glavni izvanstanični anion, a bitan je za održavanje acidobazne ravnoteže, osmotskog tlaka, ravnoteže tekućine i elektrolita te podražljivosti živaca i mišića (71).

Sumpor je, nakon kalcija i fosfora, treći najzastupljeniji mineral u ljudskom organizmu. Nalazi se u aminokiselinama metionin, cistein, homocistein i taurin koje su uključene u sintezu antioksidansa poput glutationa i N-acetil cisteina, a ligandi koji sadrže sumpor sigurni su detoksificirajući agensi koji se koriste u prevenciji akumulacije i učinaka toksičnih metalnih iona (76). Od četiri nabrojene aminokiseline, samo su metionin i cistein ukomponirane u proteine (74).

#### 1.1.2.2.4. Elementi u tragovima

U elemente u tragovima spadaju jod, fluor, bakar, cink, mangan, selen i željezo, a Tablica 5 prikazuje njihove preporučene dnevne doze i glavne prehrambene izvore.

**Tablica 5.** Preporučene dnevne doze i glavni prehrambeni izvori elemenata u tragovima (77-83).

<b>Mineral</b>	<b>Preporučena dnevna doza (M i Ž; 19+ godina)</b>	<b>Prehrambeni izvori</b>
<b>jod</b>	150 µg	morska trava, riba, morski plodovi, jaja
<b>fluor</b>	4 i 3 mg	čaj, kava, škampi, voda, grožđice, zobena kaša, krumpir
<b>bakar</b>	900 µg	školjke, orašasti plodovi, iznutrice, cjelovite žitarice, sjemenke, čokolada, krumpir, gljive
<b>cink</b>	11 mg i 8 mg	morski plodovi, crveno meso, meso peradi, grah, orašasti plodovi
<b>mangan</b>	2,3 i 1,8 mg	cjelovite žitarice, morski plodovi, orašasti plodovi, mahunarke, riža, lisnato povrće, kava, čaj, začini
<b>selen</b>	55 mg	brazilski orasi, riba, morski plodovi, iznutrice, žitarice
<b>željezo</b>	8 i 18 mg*	nemasno meso, morski plodovi, orašasti plodovi, grah, povrće, žitarice

Jod je esencijalan dio tiroksina i trijodtironina, hormona štitnjače koji reguliraju brojne važne biokemijske reakcije te koji su bitni za normalan razvoj organizma (77).

Fluor inhibira ili čak djeluje reverzibilno na razvoj karijesa te stimulira stvaranje nove kosti (78).

Bakar je kofaktor za nekoliko enzima uključenih u proizvodnju energije, metabolizam željeza, aktivaciju neuropeptida, sintezu veznog tkiva i sintezu neurotransmitera. Ima ulogu i u angiogenezi, obrani od oksidativnog djelovanja, homeostazi neurohormona, regulaciji genske

ekspresije, razvoju mozga, pigmentaciji i funkciji imunološkog sustava (79).

Cink je potreban za katalitičku aktivnost oko sto različitih enzima, a ima važnu ulogu u funkciji imunološkog sustava, sintezi proteina, zacjeljivanju rana, sintezi DNK i dijeljenju stanica. Potiče normalan rast i razvoj te je potreban za normalan osjet okusa i mirisa. Ne postoji specijalizirani sustav za skladištenje cinka pa je potreban njegov dnevni unos (80).

Mangan je kofaktor za brojne važne reakcije metabolizma ugljikohidrata, bjelančevina i masti, antioksidativnu zaštitu, formiranje kostiju, razmnožavanje, imunološki sustav te zgrušavanje krvi i hemostazu uz vitamin K (81).

Selen je dio nekoliko desetaka selenoproteina koji imaju važnu ulogu u razmnožavanju, metabolizmu hormona štitne žlijezde, sintezi DNK i imunološkom sustavu (82).

Željezo je esencijalan dio hemoglobina, proteina eritrocita koji prenosi kisik od pluća do tkiva. Dio je i mioglobina, drugog proteina koji prenosi kisik, a preko njega omogućava normalan metabolizam u mišićima i zdravlje vezivnog tkiva. Potreban je i za rast, razvoj živčanog sustava, funkciju stanica te sintezu određenih hormona (83).

### **1.1.2.3. Fitokemikalije**

Fitokemikalije su različiti bioaktivni spojevi iz biljaka. Prisutne su u većini voća, povrća, sjemenki, mahunarki, orašastih plodova i ulja, a daju karakterističnu boju određenom voću i povrću. One se jako razlikuju te sežu od jednostavnih struktura poput fenolne kiseline do kompleksnih struktura poput tanina. Sintetizirane su u biljkama kao sekundarni proizvodi metabolizma kojima se štite od različitih vanjskih čimbenika, primjerice štetnog UV zračenja ili mikroorganizama (84).

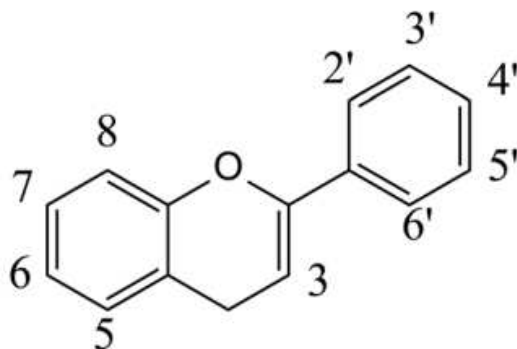
Važno je naglasiti da niži unos fitokemikalija nije nužno povezan s određenim bolestima, ali njihov adekvatan unos ima brojne povoljne učinke na zdravlje koje ostvaruju uz mikrobiom gastrointestinalnog sustava (84-86). Polifenoli su važna skupina fitokemikalija, a svi u strukturi imaju jednu ili više fenolnih skupina koje su sposobne reducirati reaktivne kisikove spojeve, odnosno imaju antioksidativno djelovanje. Upravo to svojstvo pridonijelo je njihovoj važnosti u prevenciji velikih kroničnih bolesti povezanih s oksidativnim stresom poput kardiovaskularnih bolesti, karcinogenih bolesti, dijabetesa tipa 2, osteoporoze i neurodegenerativnih bolesti (87).

Dijele se na fenolne kiseline, flavonoide, stilbene i lignane, a najzastupljeniji u hrani te

znanosti najpoznatiji su flavonoidi. Glavne podskupine flavonoida su flavonoli, flavoni, flavanoni, izoflavoni, flavanoli i antocijanidini (84, 85). Njihova osnovna struktura prikazana je na Slici 1. U poznate bioaktivne fitokemikalije spadaju i terpenoidi (npr. likopen u rajčici i limonen u limunu) te tvari koje sadrže dušik (npr. kofein u kavi) i sumpor (npr. alicin u češnjaku) (85).

**Tablica 6.** Glavne skupine flavonoida te njihovi predstavnici i prehrambeni izvori (84, 85).

Skupina flavonoida	Primjeri	Prehrambeni izvori
<b>flavonoli</b>	kvercetin i kamferol	crveni luk, kelj, poriluk, brokula, borovnice, crno vino
<b>flavoni</b>	tangeretin, apigenin, luteolin	peršin, celer, pšenica, proso, citrusi
<b>flavanoni</b>	naringenin, hesperetin, eriodiktol	grejp, rajčica, metvica, citrusi
<b>izoflavoni</b>	genistein, daidzein, glicitein	soja
<b>flavanoli</b>	katehin, epikatehin, galokatehin	marelice, crno vino, zeleni čaj, čokolada, grožđe
<b>antocijanidini</b>	cijanidin, delphinidin, malvidin, petunidin	crno vino, žitarice, kupus, grah, luk, borovnice, kupine i drugo voće



**Slika 1.** Osnovna struktura flavonoida (85).



Flavonoidi se u biljkama skladište u obliku glikozida i aglikona što utječe na njihovu bioraspoloživost nakon konzumacije. Njihova biosinteza stimulirana je svjetlom pa tako dijelovi biljke izloženi svjetlu imaju veći sadržaj flavonoida. U organizmu se mogu apsorbirati u tankom crijevu gdje ih metaboliziraju enzimi, no značajna količina stiže i u debelo crijevo gdje ih metabolizira mikrobiom. Oni tako postaju bioaktivni spojevi dostupni organizmu, a zadržavaju se i u mikrobiomu gdje imaju povoljan učinak na bakterijsku populaciju (85).

Flavonoli su najzastupljeniji flavonoidi u hrani. Izoflavoni imaju strukturu sličnu estrogenima te se mogu vezati na estrogenske receptore pa su i klasificirani kao fitoestrogeni. Osjetljivi su na toplinu i hidroliziraju se do glikozida, a fermentacijom i do aglikona pa njihov sadržaj u hrani varira ovisno o geografskim uvjetima te obradi hrane. Flavanoli postoje kao monomeri (katehini) i kao dimeri/oligomeri/polimeri (proantocijanidini). Stabilni su u različitim pH i toplini pa pokazuju povoljne učinke u čajevima. Proantocijanidini, odnosno kondenzirani tanini, uzrokuju astrigentni učinak u kompleksima s bjelančevinama slina što se može osjetiti pri konzumaciji određenog voća, vina, čaja i piva. Depolimerizacijom u oksidativnim uvjetima daju antocijanidine. Antocijanidini vezanjem s molekulom šećera daju antocijanine, vodotopive vakuolarne pigmente koji daju rozu, crvenu, plavu ili ljubičastu boju biljkama ovisno o pH-u okruženja (84).

*Phenol-Explorer* baza je podataka koja sadrži listu sto prehrambenih namirnica s najvećim udjelom polifenola, kao i njihov poredak prema udjelu antioksidansa. Grupa hrane s najviše namirnica na toj listi su začini (22 namirnice), a slijede je sjemenke i povrće (po 16 namirnica u grupi), nealkoholna pića (11 namirnica), žitarice (10 namirnica), kakao proizvodi (4 namirnice), alkoholna pića (3 namirnice) i ulja (2 namirnice) (Tablica 7). Ukupni polifenoli bili su u rasponu od 15 000 mg na 100 g (klinčić) pa sve do 7,8 mg na 100 mL (*rosé* vino) (87).

**Tablica 7.** Glavne grupe hrane iz *Phenol-Explorer* baze podataka te namirnice najbogatije polifenolima (87).

<b>Grupa hrane</b>	<b>Namirnice</b>
<b>začini</b>	kliničić, paprena metvica, anis, origano, kadulja, ružmarin, timijan, kapari, bosiljak, <i>curry</i> , đumbir, kumin, cimet...
<b>sjemenke</b>	celera, lana, kestena, lješnjak, pekan orasi, soja, bademi...
<b>povrće</b>	masline, artičoka, cikorija, luk, špinat, grah...
<b>nealkoholna pića</b>	kava, crni čaj, zeleni čaj, sok od jabuke/nara/grejpaa...
<b>žitarice</b>	cjelovito brašno pšenice, kukuruzno brašno, raženo brašno...
<b>kakao proizvodi</b>	kakao, čokolada...
<b>alkoholna pića</b>	crno vino, bijelo vino, rosé vino...
<b>voće</b>	aronija, bazga, borovnica, crni ribiz, šljiva, trešnja, malina, grožđe, breskva...

Kao što je već rečeno, niži unos polifenola ne povezuje se s određenim bolestima, ali njihov adekvatan unos ima različite povoljne učinke na zdravlje. Svaka biljka sadrži posebnu kombinaciju polifenola pa različite biljke, bogate ovim tvarima, imaju i jako različite učinke na organizam. Glavni način djelovanja spomenutih tvari temelji se na njihovoj jakoj antioksidativnoj, odnosno protuupalnoj aktivnosti, ali ne treba zanemariti ni ostala djelovanja među kojima su i antihiperkolesterolemijsko, antibakterijsko te antitumorsko djelovanje (88).

Polifenoli mogu pomoći kod dijabetesa putem različitih mehanizama. Primjerice, mogu smanjiti razlaganje ugljikohidrata na jednostavne šećere te tako pomoći u sprječavanju postprandijalne hiperglikemije ili pak potaknuti lučenje inzulina i održavati normalne razine šećera u krvi (89). Nadalje, različita istraživanja povezala su hranu bogatu polifenolima s nižom razinom šećera u krvi natašte, tolerancijom većih razina glukoze i većom osjetljivošću na inzulin (90). Među polifenolima, pokazano je da najveću antidijabetsku aktivnost mogu imati antocijanini (91, 92).

Polifenoli mogu imati i velik utjecaj na kardiovaskularni sustav, a smatra se da je za to najvažnije antioksidacijsko i protuupalno djelovanje flavonoida (86, 93). Također, mogu smanjiti

krvni tlak, razine LDL-a i agregaciju trombocita (a time rizik od nastanka krvnih ugrušaka) te povećati razine HDL-a. To postižu povećanjem NOS (engl., *nitric oxide synthase*) aktivnosti, indirektnim djelovanjem na renin-angiotenzin sustav i smanjenjem apsorpcije kolesterola te sekrecije triglicerida i apolipoproteina (94-97).

Upala povećava rizik za razvoj te potiče sve stadije tumorogeneze (98). Općim smanjenjem upale, ali i modulacijom raznih događaja na molekularnoj razini uključenih u tumorogenezu, hrana bogata polifenolima može imati antitumorsko djelovanje (99, 100).

Već je spomenuto da polifenoli imaju pozitivan učinak na rast dobrih bakterija u probavnom sustavu, a i bioraspoloživost polifenola uvelike ovisi o njima pa je očito da djeluju sinergistički (101-103). Također, poticanjem rasta dobrih bakterija, smanjuje se populacija štetnih, a pokazano je i da polifenoli mogu poboljšati tijek bolesti gastrointestinalnog sustava, primjerice upalne bolesti crijeva i ulkusne bolesti (104, 105).

## 1.2. Imunološki sustav

Imunološki sustav skup je stanica, tkiva i molekula koji osigurava obranu od infekcije, stranih tijela ili tumora, ali koji može i oštetiti stanice patološkim upalnim procesima (alergija, autoimune bolesti) te odbaciti presađene organe. Dijeli se na dva dijela – prirodenu i stečenu imunost, a oba se dijela bore protiv mikroorganizama, njihovih proizvoda te protiv vlastitih stanica – onih tumorskih ili pak drugih s nekakvom vrstom greške (108).

### 1.2.1. Prirodna imunost

Prirodna imunost prva je linija obrane koja sudjeluje u ranoj zaštiti od infekcija. Zove se i nespecifična jer na sve mikroorganizme djeluje jednako. Djeluje sprječavanjem ulaska mikroorganizama (epitel kože i sluznice) i njihovim brzim uklanjanjem (stanice i prirodni antibiotici) (107, 108). Odlika joj je detektiranje PAMP-ova, odnosno molekularnih obrazaca karakterističnih za patogene (engl. *pathogen-associated molecular patterns*) koji nedostaju kod sisavaca (106). Sve vanjske i unutrašnje površine organizma fizička su prepreka mikroorganizmima koji pokušavaju ući u njega, a tvari poput kiseline, enzima i sluzi sprječavaju njihovo pričvršćavanje ili kretanje. Također, kretanje struktura poput bronhijalnih trepetljivikavih stanica ili pak organa poput crijeva sprječava nastanjivanje mikroorganizama u tijelu, a očna vodica, znoj i urin imaju sličan efekt uz mogućnost ispiranja/irigacije (107). Fagociti su tragačke stanice koje odmah mogu zaustaviti mikroorganizme. Posebna su vrsta bijelih krvnih stanica, leukocita, a pod njih spadaju neutrofil, monociti, makrofagi, mastociti i dendritičke stanice. Proteini označavaju mete imunološkog sustava, privlače stanice imunološkog sustava te uništavaju stanične stijenke mikroorganizama. Stanice prirodne ubojice (NK stanice, engl. *natural killer cells*) treći su glavni dio prirodnog imuniteta, a specijalizirane su za identificiranje stanica koje su inficirane virusom ili su postale tumorske. One pregledavaju promjene u površini stanica te, kad ih prepoznaju, uništavaju im površinu koristeći stanične toksine (107).

### 1.2.2. Stečena imunost

Stečeni imunološki sustav je raznolik i specifičan – prepoznaje milijune različitih antigena, a onda dolazi do specifičnih odgovora organizma. Svoju ulogu pokazuje kada prirodna imunost nije ubila mikroorganizam. Još se naziva i specifična imunost jer djeluje posebno za svaku vrstu mikroorganizma koji uzrokuje infekciju. Da bi to uspio, prvo mora identificirati mikroorganizam pa djeluje sporije od prirodne imunosti, no jednom kad počne djelovati, precizniji je i jači. Ima mogućnost “pamćenja” mikroorganizama pa kod sljedeće infekcije istim mikroorganizmom može djelovati puno brže. Sastoji se od limfocita i protutijela. Limfociti su T i B u međustaničnom prostoru, a protutijela se nalaze u krvi i drugim tjelesnim tekućinama (107).

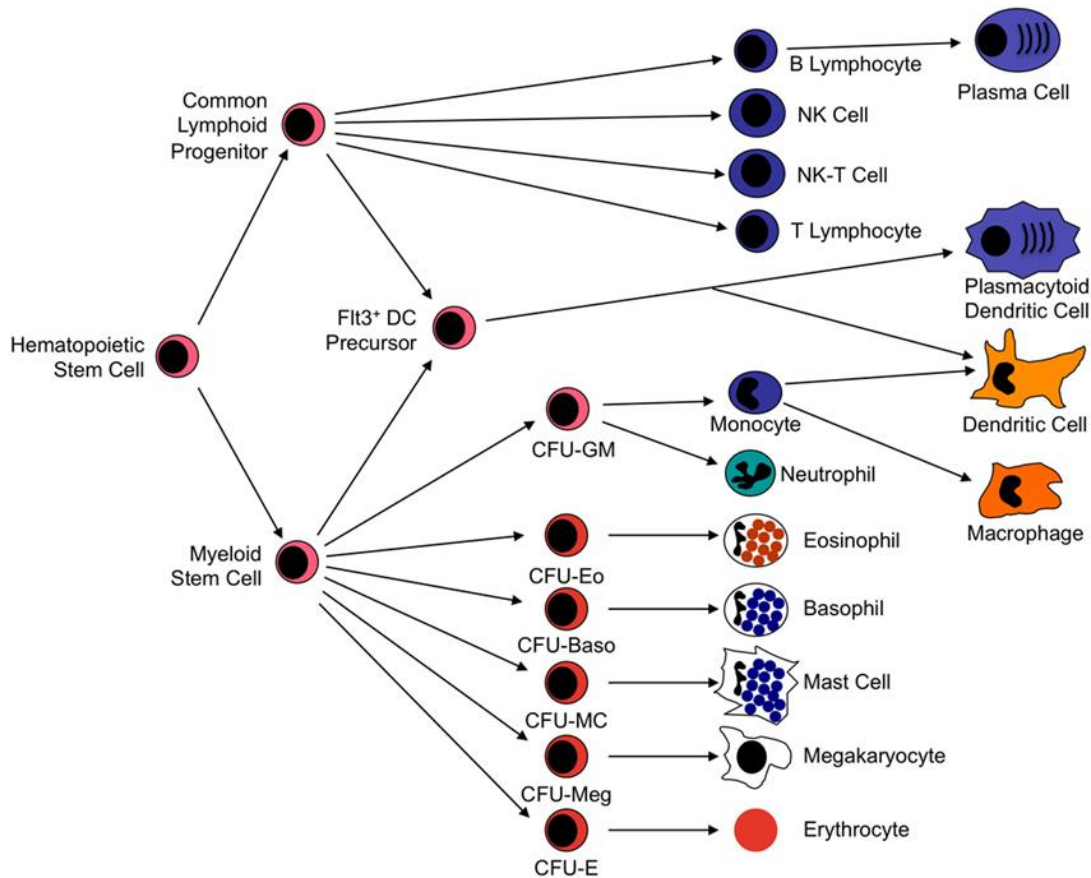
T limfociti se proizvode u koštanoj srži, a onda sele do timusa gdje sazrijevaju. Imaju tri glavne zadaće – kemijskim glasnicima aktiviraju druge imunološke stanice koje pokreću odgovor stečene imunosti, detektiraju stanice inficirane virusima ili tumorske stanice koje uništavaju (citotoksične T stanice) i pomagačke T stanice postaju memorijske T stanice nakon što je infekcija zaustavljena. Kad se T stanica prihvati na određeni mikroorganizam, počinje se dijeliti i stvaraju se mnoge T stanice specifične za njega (107). Pomagački limfociti T imaju različite funkcije – izlučuju citokine, diferenciraju se u posebne izvršne limfocite T, privlače neutrofile i druge leukocite na mjesto infekcije, potiču makrofage na ubijanje mikroorganizama, a neke ostaju u limfnim organima i pomažu limfocitima B u proizvodnji protutijela (108).

B limfociti se proizvode u koštanoj srži gdje i sazrijevaju te postaju specijalizirane imunološke stanice. Kao i kod T stanica, postoje različite B stanice koje odgovaraju različitim mikroorganizmima. B stanice se aktiviraju djelovanjem T pomagačkih stanica, a nakon aktivacije se umnažaju i postaju plazma stanice. Plazma stanice proizvode velik broj protutijela koje ispuštaju u krv, a neke od B stanica postaju memorijske B stanice i dio pamćenja stečene imunosti (107).

Protutijela su spojevi proteina i šećera koji cirkuliraju krvnim žilama. Neutraliziraju strane tvari i privlače druge stanice imunosti. Metu su im antigeni, odnosno mikroorganizmi, njihovi dijelovi i tvari koje potiču stvaranje protutijela. Mogu se vezati na antigen samo ukoliko mu u potpunosti odgovaraju (princip ključ i brava). Imaju tri funkcije – neutralizacija mikroorganizma prihvaćanjem na površinu stanice ili na njihove toksine, aktivacija drugih stanica imunološkog sustava prihvaćanjem na njihovu površinu te aktivacija proteina koji pomažu u imunološkom odgovoru (108).

### 1.2.3. Stanice imunološkog sustava

Pluripotentne hematopoetske matične stanice diferenciraju se u koštanoj srži u zajedničku limfoidnu i zajedničku mijeloidnu progenitornu stanicu kako je prikazano na Slici 2. Limfoidna grana daje B limfocite, T limfocite te NK stanice. Mijeloidna grana daje neutrofile, monocite, eozinofile, bazofile, mastocite, megakariocite i eritrocite. Monociti se diferenciraju u makrofage ili dendritične stanice u perifernom tkivu (109). U Tablici 8 prikazane su neke vrste stanica imunološkog sustava te njihove glavne uloge.



Slika 2. Diferencijacija pluripotentne matične stanice – limfoidna i mijeloidna grana (109).

**Tablica 8.** Vrste stanica imunološkog sustava i njihove glavne uloge (108).

<b>Vrsta stanica</b>	<b>Glavna uloga</b>
<b>limfociti B</b>	posrednici humoralne imunosti
<b>limfociti T</b>	posrednici stanične imunosti te aktivacija fagocita i ubijanje zaraženih stanica
<b>dendritične stanice</b>	pokretanje odgovora T stanicama
<b>makrofagi</b>	fagocitoza i ubijanje mikroorganizama
<b>folikularne dendritične stanice</b>	predočavanje antigena limfocitima B
<b>granulociti</b>	ubijanje mikroorganizama

### 1.3. Upalni proces

Upalu je prepoznao Aulus Cornelius Celsus već u prvom stoljeću. Odgovor tkiva na ozljedu opisao je kao *rubor*, *tumor*, *dolor* i *calor*, odnosno redom crvenilo (zbog hiperemije), oticanje (zbog povećane propusnosti mikrovaskulature i otjecanja bjelančevina u međustanični prostor), bol (promjene u perivaskulaturi koje osjećaju završetci živaca) i toplina (zbog većeg protoka krvi i metaboličke aktivnosti upalnih medijatora). Petu karakteristiku upale dodao je Rudolf Virchow 1850.-ih godina – *functio laesa*, odnosno disfunkcija uključenih organa. Starenje populacije, negativne promjene u načinu života i zarazne bolesti dovode do epidemije kroničnih bolesti koje se šire svijetom, a mehanizmi upale zajednički su različitim kroničnim bolestima – pretilosti, dijabetesu, kardiovaskularnim bolestima, tumorima, autoimunim bolestima te mnogim drugim (106).

Kad se jedan dio tijela inficira, stanice imunološkog sustava sele do tog dijela ili se aktiviraju stanice koje su već tamo. Posebne stanice otpuštaju tvari u to područje koje dovode do širenja krvnih žila i povećane propusnosti pa područje oko infekcije natekne, pocrveni i postane toplije što dovodi do daljnjeg širenja žila i većeg dolaska imunoloških stanica. Ti procesi, iako nas spašavaju i imaju glavnu ulogu kao obrana protiv infekcija i ozljeda, ukoliko se prečesto ponavljaju ili neučinkovito zaustavljaju, mogu dovesti do nepoželjnih učinaka i struktura te

znatno doprinijeti patofiziologiji brojnih kroničnih bolesti (106, 107).

Upalni proces stoga se može podijeliti na dvije glavne faze – početak upalnog odgovora i njegovo rješavanje (rezoluciju). U početku se smatralo da je proizvodnja viška proupalnih medijatora glavni uzrok kroničnoj upali, no jednako važan mehanizam bi mogao biti i prekid ili pogreška u proizvodnji specijaliziranih lipidnih prorezolucijskih medijatora (SPMs, engl. *specialized proresolving lipid mediators*) koji nastaju iz polinezasićenih masnih kiselina. Arahidonska kiselina (AHA) omogućuje nastanak proupalnih medijatora, eikozanoida koji stimuliraju upalu dok eikosapentaenska kiselina (EPA) i dokozaheksaenska kiselina (DHA) omogućuju nastanak rezolvina, protektina i marezina, snažnih prorezolucijskih medijatora. Očito je da je druga faza regulirana važnim medijatorima koji nastaju iz bitnih omega-3 masnih kiselina te da rezolucija upale i uspostavljanje homeostaze imaju važnu ulogu u sprječavanju kronične upale niskog stupnja (110).

### **1.3.1. Posrednici upalnog procesa**

Posrednici upalnog procesa na razne načine utječu na krvne žile i stanice te tako doprinose razvoju upale. Mogu biti endogeni (izvor su im plazma, stanice i tkiva) ili egzogeni (primjerice mikroorganizmi te njihovi produkti i toksini) (111). U odgovoru na upalne procese, stanice poput makrofaga, neutrofila i limfocita otpuštaju endogene posrednike upale. Neki od njih su vazoaktivni amini (npr. histamin i serotonin), vazoaktivni peptidi (npr. bradikinin), eikozanoidi (tromboksani, leukotrijeni i prostaglandini), proupalni citokini (npr. interleukini (IL), interferoni (IFN) i TNF- $\alpha$ ) te proteini akutne faze upale (112).

Eikozanoidi su biološki aktivni spojevi, posrednici upale koji nastaju od polinezasićenih masnih kiselina s 20 C-atoma, uglavnom oksidacijom arahidonske kiseline. Nastaju u svim ljudskim stanicama trima putevima – ciklooksigenaznim, lipooksigenaznim i P450 citokrom epoksigenaznim. Glavni predstavnici su im prostaglandini (PG), prostaciklini (PC), tromboksani (TX) i leukotrijeni (LT). Eikozanoidi su potentne molekule koje djeluju raznoliko, kratko i lokalno, a mogu uzrokovati proizvodnju citokina te citokini mogu uzrokovati njihovu proizvodnju (116, 117). Svi sudjeluju u regulaciji upale, a dijele se na proupalne i protuupalne. Imaju razne uloge (Tablica 9) pa tako sudjeluju u različitim procesima – od popravljanja tkiva do uzrokovanja tumora (116).



**Tablica 9.** Primjer eikozanoida i njihovih učinaka (117).

<b>Eikozanoidi</b>	<b>Uloga</b>
<b>TXA<sub>2</sub><sup>*</sup>, LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub><sup>†</sup></b>	vazokonstrikcija
<b>PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub><sup>‡</sup></b>	vazodilatacija
<b>LTB<sub>4</sub>/C<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub></b>	kemotaksija i povećana vaskularna permeabilnost

\*tromboksan

†leukotrijeni

‡prostaglandini

Citokini su mali proteini koje prvenstveno proizvode pomagačke T stanice i makrofagi. Mogu imati autokrino, parakrino i endokrino djelovanje, odnosno djelovati na stanice koje ih izlučuju, na stanice u neposrednoj blizini ili na udaljene stanice. Ovisno o izvoru i mjestu djelovanja, imaju različita imena, primjerice limfokini (izlučuju ih limfociti), monokini (izlučuju ih monociti), kemokini (citokini male molekularne težine s kemotaktičkim svojstvima) i interleukini (izlučuju ih jedni leukociti, a djeluju na druge leukocite). Mogu biti proupalni (kemokini, IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF- $\alpha$ ) i protuupalni (antagonist IL-1 receptora, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 i TGF- $\beta$ ). Neki citokini mogu djelovati i prouplano i protuupalno (113, 118, 119).

Sinteza proteina akutne faze primarno se odvija u jetri, a potaknuta je proupalnim citokinima (114). Primjerice, IL-1 citokini induciraju sintezu proteina akutne faze upale tipa 1 – serumski amiloid A (SAA), komplemente i haptoglobin, dok IL-6 citokini induciraju sintezu proteina akutne faze upale tipa 2 – C-reaktivni protein (CRP), fibrinogen i anti-proteaze (115).

### **1.3.2. Biomarkeri upale**

Biomarkeri su karakteristike koje se mogu objektivno izmjeriti i procijeniti kao indikatori normalnog biološkog procesa, patološkog procesa ili farmakološkog odgovora na određenu terapijsku intervenciju (120). Neki od biomarkera upale su citokini, leukociti, omjer trombocita i leukocita, proteini akutne faze, reaktivni kisikovi i dušikovi spojevi, prostaglandini, ekspresija COX-2 enzima i transkripcijski faktori (121). Najčešće se pak mjere proteini akutne faze – CRP, SAA, fibrinogen i prokalcitonin te citokini – TNF- $\alpha$ , interleukini 1 $\beta$ , 6, 8, 10 i 12, njihovi receptori i IFN- $\gamma$  (122).

### 1.3.3. Upalni proces kao podloga bolesti

Kao što je već spomenuto, upalni procesi najveću ulogu u organizmu imaju kao obrana protiv infekcija i ozljeda, ali oni također doprinose razvoju brojnih kroničnih bolesti. Interakcije stanica prirođenog i stečenog imuniteta te upalnih medijatora dovode do akutnih i kroničnih upala koje su u podlozi bolesti brojnih organa koje se temelje na ozljedi tkiva, oksidativnom stresu, angiogenezi, fibrozi itd., a jedan od najboljih primjera bolesti u kojoj upala ima glavnu ulogu je ateroskleroza (106).

Svi stadiji ateroskleroze – inicijacija, rast i komplikacije plakova, uzrokovani su upalnim odgovorom na ozljede, a one mogu biti potencirane različitim faktorima – pušenjem, hipertenzijom, hiperlipidemijom i hiperglikemija. Očito je da se pravilnom prehranom u kombinaciji s drugim mjerama neki od njih mogu osjetno smanjiti (123).

Svi rizični faktori za dijabetes tipa 2 (prekomjerni unos hrane, niski unos vlakana, sjedilački način života, neispavanost i depresija) dovode do blage sistemske ili lokalne upale kod zdravih pojedinaca, a jače kod već oboljelih ili onih s predispozicijama za razvoj dijabetesa tipa 2 (124).

Kronična blaga upala zbog viška nutrijenata i energije jedan je od bitnijih razloga komplikacija kod pretilosti, a odvija se u različitim tkivima – adipoznom tkivu, jetri, mišićima, gušterači i mozgu. Također, posljedično dolazi do inzulinske rezistencije i disfunkcije metabolizma (125).

Metabolički sindrom (sindrom X, smrtonosni kvartet) stanje je obilježeno viškom masnog tkiva u području trbuha te barem jednim od sljedećeg – rezistencijom na inzulin, dislipidemijom i hipertenzijom. Iz naziva je očito da on nije bolest, već sindrom, odnosno skup simptoma i znakova koji se redovito pojavljuju zajedno i tvore kliničku sliku tipičnu za neki poremećaj ili neku bolest (126-128). U ovom slučaju, radi se o metaboličkom poremećaju koji nosi povećani rizik za razvoj dijabetesa tipa 2 te kardiovaskularnih bolesti uključujući zatajenje srca i srčani udar. Glavni način liječenja je promjena stila života – promjena prehrane, a time i smanjenje tjelesne mase te veća tjelesna aktivnost. Koristi se i farmakološka terapija za liječenje hiperglikemije, hipertenzije i dislipidemija koja treba biti dodatak, a nikako zamjena već spomenutim nefarmakološkim mjerama (129, 130).

Različitim studijama potvrđeno je da je kronična upala uzrok zloćudnih oboljenja. Najčešće im je uzrok infekcija različitim virusima ili bakterijama (primjerice bakterijom *H.*

*pylori*), a smatra se i da reaktivni kisikovi spojevi imaju važnu ulogu u iniciranju i razvoju zloćudnih oboljenja (131). Također, slaba kronična upala uzrokovana određenom prehranom može se povezati s povećanim rizikom za razvoj raka želuca (132).

Kod autoimunih bolesti, velik utjecaj na početak i razvoj također ima slaba kronična upala pa se ona primjerice može uočiti kod osteoartritisa, sistemskog eritematoznog lupusa, celijakije i Sjögrenovog sindroma (133-136).

#### **1.3.4. Upalni indeks prehrane**

Upalni indeks prehrane, odnosno DII (engl. *Dietary inflammation index*) dijetetički je alat koji za cilj ima procjenu upalnog potencijala prehrane. Temelji se na opsežnoj literaturi koja objašnjava utjecaj konzumacije određenih namirnica na upalne biomarkere. Računa se na temelju polukvantitativnog upitnika o količini i učestalosti konzumacije određenih namirnica, a prehrambenim parametrima dodjeljuje se rezultat za proupalno djelovanje (+1), protuupalno djelovanje (-1) ili neutralno djelovanje (0) ovisno o njihovom utjecaju na šest upalnih biomarkera – IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  i CRP. Dizajniran je kako bi se prehrana povezala s upalnim procesom i razvojem kroničnih bolesti. Viši DII povezuje se s proupalnim, a niže vrijednosti s protuupalnim učinkom (137).

Postoje razna istraživanja koja povezuju viši DII s većim rizikom za određene bolesti i povišenim biomarkerima upale. Jedno od njih pokazalo je da proupalna prehrana povećava rizik za rak želuca te je pokazana prihvatljiva povezanost između visoko osjetljivog CRP-a, IL-6, IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  s vrijednostima DII (138). Drugo pak istraživanje pokazalo je povezanost između proupalne prehrane i većeg DII s većim mortalitetom u odraslih s kroničnom bubrežnom bolesti (139). Također, jedno istraživanje analiziralo je studije o povezanosti DII s rizikom i smrtnosti od kardiovaskularne bolesti te potvrdilo da je veći upalni potencijal prehrane povezan s većim rizikom za kardiovaskularne bolesti (140). Jednaki zaključci izvedeni su i u istraživanjima vezanim uz dijabetes, pretilost i hiperlipidemiju (141-143).

Iz navedenog je vidljivo da DII ima velik potencijal kao dijagnostički alat te može imati veliko značenje u postavljanju prehrambenih ciljeva pojedinaca kako bi se smanjila upala i rizik od kroničnih bolesti (137).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je pregledom dostupne znanstvene literature prikazati utjecaj hrane i komponenti hrane na razvoj upalnih procesa u ljudskom organizmu te pronaći smjernice za pravilno provođenje protuupalne prehrane.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Pregled literature temeljio se na pretrazi znanstvenih radova koji su istraživali učinak određenih tvari i namirnica na biomarkere upale. Pretražena je baza MEDLINE (PubMed) koristeći izraze *inflammation*, *diet*, *inflammatory markers*, *anti-inflammatory diet*, *dietary inflammation index*. Prilikom pretraživanja literature nije se koristio niti jedan od mogućih isključnih kriterija pa su, prema tome, u istraživanje uključeni svi radovi neovisno o godini objave i ustroju istraživanja.

## **4. REZULTATI**



#### 4.1. Namirnice koje pojačavaju upalni proces

Šećer, odnosno saharoza, sastoji se od jedne molekule glukoze i jedne molekule fruktoze. Njegov povećan unos povezan je s upalnim odgovorom koji je povećao rizik za razvoj karcinoma, a u drugom istraživanju na miševima poništio protuupalni učinak omega-3 masnih kiselina (144, 145). Povećane razine mokraćne kiseline pronađene su kod debljih i pretilih osoba koje su redovito konzumirale zaslađena gazirana pića u odnosu na osobe koje su konzumirale vodu, mlijeko i obična gazirana pića. Mokraćna kiselina potiče inzulinsku rezistenciju i upalu, a giht je najpoznatija bolest uzrokovana njome (146). Osim s već spomenutim bolestima, visoke koncentracije i drugih šećera, primjerice fruktoze, povezane su s dijabetesom, nealkoholnom masnom jetrom i zloćudnim bolestima (147-149).

Umjetne *trans* masti nastaju dodatkom vodika nezasićenim mastima koje su tekuće kako bi se dobila stabilnost i čvrsti oblik masti. Primjer je pretvorba ulja u margarin. Za razliku od *trans* masti pronađenih u mlijeku i mesu, umjetne *trans* masti povezane su s upalom i većim rizikom za razvoj bolesti. Postoji povezanost u konzumaciji *trans* masti i povećanog rizika od kardiovaskularnih bolesti zbog veće proizvodnje radikala kisika, negativnog utjecaja na funkciju endotela te smanjenu bioraspoloživost proizvedenog dušikovog oksida, prirodnog vazodilatatora (150, 151). Također, konzumacijom većih količina umjetnih *trans* masti povećavaju se vrijednosti svih biomarkera upale (152, 153).

Posljednjih nekoliko desetljeća, promjene u prehrani dovele su do nepoželjno velikog omjera u konzumaciji omega-6 i omega-3 masnih kiselina pa tako on iznosi 15:1 umjesto optimalnog 4:1. Eikozanoidi dobiveni od n-6 polinezasićenih masnih kiselina su uglavnom proupalni dok su oni dobiveni od n-3 polinezasićenih masnih kiselina protuupalni pa je očito da nepovoljni omjer unosa omega-6 i omega-3 masnih kiselina može potaknuti razvoj raznih upalnih procesa, a povoljniji omjer može imati učinke poput smanjenog rizika za razvoj raka dojke, smanjene proliferacije rektalnih stanica u pacijenata s kolorektalnim rakom te smanjene upale u pacijenata s reumatoidnim artritismom (154, 155). Dokazi o štetnosti takvog omjera prikazani su u rezultatima istraživanja u kojem su grupe štakora imale različite prehrane s obzirom na omjer n-6 i n-3 polinezasićenih masnih kiselina (20:1, 5:1 i 1:1). Grupa s poželjnijim omjerima imala je niže razine kolesterola, LDL-a te proupalnih citokina, a dodatno, grupa s omjerom 20:1 imala je povećane serumske razine biomarkera upale i oksidativnog stresa (156). Također, neke omega-6 masne kiseline, poput linolenske kiseline koja je najzastupljenija u našoj prehrani, ne utječu na

markere upale dok primjerice na CRP i fibrinogen imaju mali ili nikakav učinak (157, 158).

Ugljikohidrati sami po sebi nisu nezdravi, oni su makronutrijenti važni za naš organizam. No ipak, rafiniranjem ugljikohidrata dobivamo proizvod s uklonjenom većinom mikronutrijenata i vlakana, a upravo vlakna daju osjećaj sitosti, pomažu u kontroli šećera u krvi i imaju ulogu prebiotika. U odnosu na nerafinirane ugljikohidrate, imaju viši glikemijski indeks pa drukčije djeluju na postprandijalnu hiperglikemiju i hiperinzulinemiju te uzrokuju povećanje vrijednosti upalnih medijatora i oksidativnog stresa. Ti procesi mogu se povezati s većim rizikom za razvoj dijabetesa tipa 2, srčanih oboljenja, pretilosti te drugih kroničnih bolesti (159-162). Pokazano je i da rafinirani ugljikohidrati moderne prehrane mogu poticati rast proupalnih bakterija te tako dovesti do većeg rizika za upalnu bolest crijeva (163, 164).

Iako postoje pozitivni učinci umjerene konzumacije alkoholnih pića poput vina (dodatno i zbog sadržaja polifenola), njegov prekomjerni unos uzrok je brojnih problema. Postoji povezanost povećanja razina CRP-a i mokraćne kiseline s obzirom na konzumaciju većih količina alkohola (165). Dva najčešća kronična poremećaja jetre su alkoholna bolest jetre i nealkoholna masna bolest jetre, a njihovi uzroci su prekomjerni unos alkohola i pretilost. Napredni stadiji tih bolesti su alkoholni i nealkoholni steatohepatitis te su najčešći uzroci ciroze i hepatocelularnog karcinoma diljem svijeta (166). Preporuka je održati unos alkohola na dva pića dnevno za muškarce i jedno piće dnevno za žene (167).

Konzumacija mesnih prerađevina povezana je s višim rizikom za bolesti poput dijabetesa, srčanih bolesti te karcinoma gastrointestinalnog sustava. Iako postoji potreba za razumijevanjem različitih mehanizama, smatra se da su nitrozamini u direktnom odnosu s rizikom za rak želudca. Nitrozamini su mutageni koji se mogu pronaći u hrani poput sušenog mesa, slanine, salama, kobasica, hrani s roštilja, dimljenom mesu itd. (168-170). Mesne prerađevine sadrže i više završnih produkata glikacije od drugog mesa, a formiraju se termičkom obradom na višim temperaturama te su dokazani uzrok upale i oksidativnog stresa (171). Također, karcinom debelog crijeva pokazuje najveću povezanost s konzumacijom mesnih prerađevina od svih bolesti, a upravo je jedan od glavnih mehanizama upalni odgovor stanica debelog crijeva na mesne prerađevine (172). Bitnu ulogu u razvoju te bolesti imaju i policiklički aromatski ugljikovodici, a njihove veće koncentracije pronađene su na mesu s roštilja (173, 174).

## 4.2. Namirnice koje smanjuju upalni proces

Voće poput borovnica, jagoda, malina, kupina te ostalih bobičastih plodova sadrži puno vlakana, vitamina i minerala. Također sadrže polifenole od kojih su najvažniji antocijani koji upravo tom voću daju karakterističnu crvenu, plavu i ljubičastu boju (175, 176). Dokazano smanjuju vrijednosti upalnih markera i rizik od srčanih oboljenja te povećavaju broj stanica prirodnih ubojica koje su važan dio imunološkog sustava (177-179).

Masna riba je odličan izvor bjelančevina i dugolančanih omega-3 masnih kiselina – EPA i DHA. Jedni od najboljih ribljih izvora tih masnih kiselina su lososi, bakalari, skuše, sardine, inćuni i haringe (180-185). EPA i DHA pomažu u smanjenju markera upale te poboljšavaju funkciju srca, mozga i bubrega, a često se uvode i kao farmakoterapija – primarna i sekundarna prevencija kardiovaskularnih promjena (186-188).

Vlakna su dio različitih namirnica, a već je spomenuto da je bitna konzumacija nerafiniranih ugljikohidrata kako bi se sačuvao njihov sadržaj. U želudcu djeluju odgađanjem njegova pražnjenja pa mogu dovesti do manjeg unosa kalorija i posljedničkog izbjegavanja povećanja tjelesne mase. Produžuju i apsorpciju šećera u crijevima pa sudjeluju u regulaciji razine šećera u krvi. Također, privlačenjem vode i povećanjem volumena olakšavaju defekaciju i smanjuju mogućnost zatvora (189). Bakterijama služe kao hrana koju fermentiraju, odnosno imaju prebiotsku ulogu, a jedan od glavnih metabolita je butirat, kratkolančana masna kiselina koja ima snažni protuupalni učinak (190, 191). Butirat je proučavan zbog svojih učinaka u regulaciji metabolizma i signalizaciji preko receptora za slobodne masne kiseline, ali i kao inhibitor histon deacetilaze (HDAC). HDAC inhibitori potencijalni su terapijski kandidati zbog svoje sposobnosti povećanja acetilacije histona, bitne epigenetske modifikacije, te poticanja ekspresije neurotrofnih i protuupalnih gena (192).

Začini su namirnice s najvećim sadržajem polifenola, a o kurkumi i đumbiru dostupno je najviše podataka koji potvrđuju njihov protuupalni učinak. Inhibiraju proupalne citokine IL-2, IL-8 i TNF- $\alpha$ , kao i sintezu leukotrijena i prostaglandina (193). Kurkumin je glavna aktivna komponenta iz kurkume, a pokazano je da mu je u kombinaciji s piperinom, glavnom aktivnom komponentom crnog papra, biodostupnost povećana za 2 000% (194). U istraživanju u kojem se jedan gram kurkumina kombiniran s piperinom na dnevnoj bazi kroz dva mjeseca davao osobama s metaboličkim sindromom pokazano je značajno smanjenje CRP-a (195). Đumbiru se također pripisuju razni protuupalni učinci kao i smanjenje mišićne boli nakon aktivnosti i antitumorski

potencijal. Za učinke su opet važni polifenoli poput gingerola, shogaola i paradola koji mogu smanjiti napredak zloćudnih bolesti, angiogenezu i metastaze te inducirati apoptozu, a poboljšavaju i kardiovaskularnu funkciju, simptome dijabetesa te zdravlje gastrointestinalnog sustava (196). Također, drugi začini poput češnjaka, kajenskog papra i origana pokazuju protuupalne učinke i preporučuje se njihov dodatak u prehrani (193).

Konzumacija umjerene količine alkohola povezana je sa smanjenjem biomarkera upale, no pretjerana konzumacija povezana je s njihovim povećanjem. Jedno piće dnevno za žene i dva pića dnevno za muškarce, odnosno umjerena konzumacija, sastavni je dio popularnih protuupalnih režima prehrane – Mediteranske i *Okinawa* prehrane, a najviše pozitivnih učinaka ima crno vino zbog relativno visokog sadržaja polifenola (193). Konzumacija crnog vina uz obrok preporučuje se zbog povećanja kognitivnih funkcija te smanjenja kardiovaskularnih događaja, hipertenzije, želučanog ulkusa, respiratornih infekcija, Alzheimerove bolesti pa čak i zloćudnih bolesti (197).

Ekstra djevičansko maslinovo ulje jedno je od najzdravijih masnoća. Bogato je mononezasićenim masnim kiselinama te polifenolima poput oleokantala i oleuropeina. Ti polifenoli značajno smanjuju ekspresiju gena uključenih u upalnom procesu adipocita, angiogenezi, oksidativnom stresu te kemotaksiju i infiltraciju leukocita (198). Istraživanja pokazuju da je ekstra djevičansko maslinovo ulje povezano s nižim rizikom za srčane bolesti, zloćudna oboljenja i druge ozbiljne bolesti, a u jednom istraživanju o utjecaju Mediteranske prehrane, biomarkeri upale su bili znatno sniženi kod osoba koje su konzumirale 50 mL maslinovog ulja svakog dana kroz 12 mjeseci (199-201). Oleokantal je zbog svojih svojstava postao predmet interesa te postoji velika želja za otkrivanjem njegovih učinaka kod kroničnih upalnih bolesti uključujući zloćudne bolesti, neurodegenerativne i reumatske bolesti. *In vitro* je potvrđena učinkovitost oleokantala kao neuroprotektivne tvari te kao tvari koja smanjuje markere artritisa i Alzheimerove bolesti, a smanjuje i proliferaciju, migraciju te potiče apoptozu tumorskih stanica. Pokazano je da čak dijeli protuupalne karakteristike s ibuprofenom te je iz svega navedenog jasno da ima velik potencijal kao terapijski agens (202).

Gljive su prepune tvari poput polisaharida, fenolskih i indolskih spojeva, mikosteroida, masnih kiselina, karotenoida, vitamina i biometala, a i njihovi metaboliti imaju antioksidativna, antitumorska i protuupalna svojstva (203, 204). Jedno istraživanje pokazalo je da tvari iz sirovih gljiva imaju veliku protuupalnu aktivnost – dokazano je smanjenje proizvodnje NO i TNF- $\alpha$ , no

zaključeno je i da se protuupalna svojstva gube nakon termičke obrade pa se preporučuje oprezna konzumacija sirovih ili kraće termički obrađenih gljiva (205).

U još neke namirnice koje svoj protuupalni i antioksidativni učinak duguju polifenolima spadaju i zeleni čaj te tamna čokolada, odnosno kakao. Zeleni čaj jedno je od najzdravijih pića, a zbog svojstava i okusa smatra se i najkvalitetnijim čajem. Njegova konzumacija povezana je sa smanjenim rizikom za različite kronične bolesti – Alzheimerovu bolest, kardiovaskularne i zloćudne te pretilost i druga stanja. Za njegova brojna protuupalna, antitumorska i antioksidativna svojstva zaslužno je nekoliko katehina od kojih je najaktivniji i najprisutniji epigalokatehin-3-galat (206-209). Za zdrave osobine tamne čokolade, posebice one s barem 70% kakaa, zaslužni su flavanoli. Oni imaju antioksidativne osobine i pomažu očuvanju zdravlja endotelnih stanica, mijenjaju proizvodnju proupalnih citokina, sintezu eikozanoida, aktivaciju trombocita i mehanizme posredovane NO (210). Istraživanje u kojem su ispitanici konzumirali 350 mg kakao flavanola dvaput dnevno kroz dva tjedna pokazalo je poboljšanje u njihovoj vaskularnoj funkciji (211).

### **4.3. Provođenje protuupalne prehrane**

Protuupalna prehrana (AID, engl. *Anti-Inflammatory Diet*) naziv je za prehranu koju čini pravilan izbor i konzumacija namirnica s namjerom smanjenja upale i boli. Dva načina za njeno provođenje mogu se najjednostavnije prikazati kao izbjegavanje namirnica koje pojačavaju upalni proces te konzumacija namirnica koje smanjuju upalni proces (193, 212).

Dva dobra primjera protuupalne prehrane su *Okinawa* prehrana i Mediteranska prehrana (212). *Okinawa* prehrana ime je dobila po otoku Okinawi na jugu Japana. Stanovnici tog otoka poznati su po dugom životnom vijeku i visokom broju stogodišnjaka te niskim rizikom za razvoj bolesti vezanih uz starost. Velik dio zasluga za to pridaje se njihovoj tradicionalnoj dijeti koja je niska u kalorijama, ali nutritivno bogata, posebice fitonutrijentima (215). *Okinawa* prehranu karakterizira visok unos nerafiniranih ugljikohidrata, umjeren unos bjelančevina poput mahunarki, ribe i nemasnog mesa te nizak unos masti s povoljnim omjerom omega-6/omega-3 masne kiseline. Također, sveukupni unos kalorija je relativno nizak (216). Važan aspekt ovog režima je i svakodnevna tjelovježba te poseban, svjesni pristup hrani koji proizlazi iz tradicije i kulture otoka Okinawa (193, 217).

Mediteranska prehrana ime je dobila nakon *Studije sedam zemalja* – prve studije koja je povezala prehranu s rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti, a koju je oko 1960. godine vodio Ancel Keys (219, 220). Neke od zemalja koje su bile uključene bile su upravo zemlje Sredozemlja – Italija, Grčka i Jugoslavija kojima je zajednička karakteristika bila nizak unos zasićenih masti i visok unos biljnih ulja. Mediteranska prehrana temelji se na visokom unosu voća, povrća, mahunarki, sjemenki, orašastih plodova, ribe, morskih plodova, maslinovog ulja i ograničenoj konzumaciji mesa. Unos alkohola, odnosno crnog vina, je umjeren. Efekti Mediteranske prehrane na zdravlje su brojni, a temelje se na unesenim vlaknima, polifenolima, nezasićenim masnim kiselinama i omega-3 masnim kiselinama (218). U svijetu je prepoznata kao jedan od najzdravijih modela prehrane, a čak je dodana na listu nematerijalne kulturne baštine UNESCO-a (221, 222).

**Tablica 10.** Usporedba nekih karakteristika *Okinawa* i Mediteranske prehrane (193).

	<b><i>Okinawa</i> prehrana</b>	<b>Mediteranska prehrana</b>
<b>voće i povrće</b>	visok unos povrća, posebice zelenog lisnatog i narančasto-žuto korjenastog	visok unos voća i povrća
<b>bjelančevine</b>	visok unos soje, malen do umjeren unos ribe, smanjen unos mesa	riba, mahunarke, orašasti plodovi
<b>ugljikohidrati</b>	male količine riže i tjestenine, smanjen unos šećera i rafiniranih žitarica	cjelovite žitarice
<b>masti</b>	smanjen sveukupni unos masti	maslinovo ulje kao dodana masnoća
<b>mliječni proizvodi</b>	smanjen unos mliječnih proizvoda	jogurt s niskim udjelom masti
<b>dodatne karakteristike</b>	umjeren unos alkohola, povećan unos zelenog čaja i juha s temeljcem	umjeren unos crnog vina

Smjernice za provođenje protuupalne prehrane (193, 212-214):

1. Unosite dovoljno makronutrijenata i mikronutrijenata. Raznolika prehrana najbolji je način za postizanje tog cilja;
2. Povećajte unos voća i povrća, ali ne kukuruza i krumpira;
3. Konzumirajte cjelovite žitarice, orašaste plodove i sjemenke;
4. Izbjegavajte crveno meso i meso s roštilja;
5. Tjedno konzumirajte dvije do tri porcije (od oko 100 g) ribe s dna hranidbenog lanca koja zbog nemogućnosti bioakumulacije sadrži manje štetnih tvari, a posebice živinih spojeva;
6. Vidljivu masnoću s namirnica odstranite, a unos neriblje životinjske masnoće održavajte niskim;
7. Ulja poput suncokretovog, sojinog i kukuruznog zamijenite maslinovim i kokosovim;
8. Smanjite unos omega-6 masnih kiselina, a povećajte unos omega-3 masnih kiselina. Vegetarijanci mogu unositi omega-3 masne kiseline iz dodataka prehrani dobivenih od algi, izvornih proizvođača tih kiselina;
9. Koristite začine i biljke poput đumbira, kurkume, ružmarina, origana, klinčića, kajenskog papra, kumina i drugih zbog njihovog protuupalnog djelovanja;
10. Vodite brigu o glikemijskom indeksu namirnica i glikemijskom opterećenju te veličini obroka. Na taj način lakše ćete izbjeći stanje pretilosti koje je samo po sebi upalno stanje;
11. Preporučuje se konzumacija pića poput čajeva zbog protuupalnog djelovanja polifenola te umjerena konzumacija alkohola;
12. Osim hrane koja se konzumira, bitan je i način njene konzumacije. Preporučuje se jesti manje porcije te hranu konzumirati svjesno i sporo.

Režim protuupalne prehrane je siguran. Njen cilj nije eliminacija svih upalnih procesa, već smanjenje njihovog suviška i prikrivene, kronične upale koja koristi iste procese oštećivanja organizma kao i akutna. Za provođenje protuupalne prehrane nije potreban dokaz o kroničnim povišenim vrijednostima upalnih markera pa se ova prehrana može primjenjivati kod zdravih osoba za sprječavanje bolesti te u bilo kojoj kroničnoj bolesti kod koje je upalni proces u podlozi kako bi se usporio njen napredak (212).

Učinak protuupalne prehrane moguće je vidjeti nakon šest ili više tjedana, no uz nju treba provoditi i druge mjere koje će pridonijeti njenom bržem učinku, primjerice smanjenje stresa,

ograničenje unosa alkohola, veća tjelesna aktivnost, prestanak pušenja te poboljšanje spavanja, a važno je i održati zdrav mikrobiom probavnog sustava (212).



## **5. RASPRAVA**

Imunološki sustav predstavlja prvu liniju obrane organizma koji, usprkos utjecajima promjenjivih okolišnih faktora, nastoji održati svoju ravnotežu tj. homeostazu. Evidentan porast tzv. kroničnih nezaraznih bolesti u razvijenim zemljama zasigurno je posljedica poremećaja ravnoteže organizma. Najvažniji faktori koji utječu na očuvanje zdravstvene ravnoteže organizma su prehrana, tjelesna aktivnost, san i izloženost Sunčevoj svjetlosti. Suvremeni način života stoji u direktnoj opoziciji s navedenim faktorima te ga karakterizira kroničan nedostatak sna, nedostatak fizičke aktivnosti, prevelika dnevna izloženost umjetnoj rasvjeti te prehrana temeljena na prekomjernom unosu namirnica životinjskog podrijetla i visoko prerađene hrane koja je prepuna aditiva i u nutritivnom smislu bitno osiromašena.

Ovaj rad daje prikaz osnovnih komponenti hrane (nutritivnih i nenutritivnih) te način funkcioniranja upalnog procesa koji je posljedica rada imunološkog sustava organizma. Istraživanja pokazuju da se u podlozi svih oboljenja (karcinoma, autoimunih oboljenja, pretilosti, dijabetesa, bolesti krvožilnog sustava poput ateroskleroze) pojavljuje stanje kronične upale. Ona je signal disbalansa na molekularnoj i staničnoj razini. Budući da je hrana važan okolišni faktor, izloženost organizma utjecaju komponenti iz hrane igra važnu ulogu u prevenciji ili poticanju upalnih procesa u organizmu. Određene komponente hrane u tom pogledu mogu biti pokretači upalnog stanja, poput prekomjernog unosa jednostavnih ugljikohidrata ili unosa omega-6 masnih kiselina. Za razliku od njih, neke druge komponente hrane igraju važnu ulogu u smanjenju upalnog odgovora (omega-3 masne kiseline i fitokemikalije poput polifenola).

Uloga crijevne mikroflore također je posebno važna i može biti dvojaka. Određena vrsta neravnoteže crijevne mikroflore može poticati stanje upale, dok uravnotežen sastav crijevne mikroflore i pristunost korisnih vrsta bakterija (rodovi *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*) svojim metabolizmom utječu na smanjenje upalnih odgovora. Neravnoteža se postiže prevladavanjem oportunističkih i patogenih bakterija, primjerice iz koljena *Bacteroidetes* ili roda *Staphylococcus* i *Clostridium* te posljedičnim smanjenjem populacije već spomenutih korisnih bakterija. Sastav crijevne mikroflore uvjetovan je starosnom dobi te je također pod utjecajem djelovanja brojnih okolišnih faktora. U tom pogledu, adekvatan unos namirnica biljnog podrijetla potiče razvoj korisne crijevne mikroflore, dok prekomjerman unos mesa i namirnica životinjskog podrijetla u tom pogledu djeluje negativno.

Mediteranska prehrana, čije su karakteristike opisane u ovom radu, povoljno djeluje na smanjenje razvoja upalnog odgovora u organizmu uslijed svakodnevnog unosa namirnica biljnog

podrijetla (integralnih žitarica, uglavnom neprerađenog voća i povrća, konzumacije maslinovog ulja koje sadrži mnoge biološki aktivni spojeve s protuupalnom aktivnosti, umjerene konzumacije crnog vina koje je bogat izvor antocijana koji također djeluju protuupalno te slabog do umjerenog unosa namirnica životinjskog podrijetla, posebice crvenog mesa). U radu je navedeno da Mediteranska prehrana nije jedini optimalni režim prehrane, već postoje i drugi vidovi pravilne prehrane poput prehrane na otoku Okinawa gdje je postotak stogodišnjaka jako visok što se povezuje s načinom prehrane i redovitom fizičkom aktivnosti.

Istraživanja u ovom području zasigurno će ići u smjeru selekcije organskih spojeva u namirnicama, posebice onim biljnog podrijetla, koji pokazuju izraženu protuupalnu aktivnost, načina očuvanja stabilnosti i bioraspoloživosti takvih spojeva i promoviranja adekvatnog dnevnog unosa namirnica u kojima se oni nalaze. Zbog svoje bioraznolikosti područje Republike Hrvatske u tom pogledu je vrlo podatno i posjeduje veliki prirodni potencijal namirnica koje imaju povoljan zdravstveni učinak na organizam.

## **6. ZAKLJUČCI**

Nakon pregleda znanstvene literature, analize dobivenih informacija i provedene rasprave, zaključeno je sljedeće:

1. U podlozi svih oboljenja (karcinoma, autoimunih oboljenja, pretilosti, dijabetesa, bolesti krvožilnog sustava, Alzheimerove bolesti...) pojavljuje se stanje kronične upale.
2. Suvremeni način života u velikoj je suprotnosti s najvažnijim faktorima koji utječu na zdravstvenu ravnotežu organizma – prehrana, tjelesna aktivnost, san i izloženost Sunčevoj svjetlosti. Potrebne su promjene životnih navika kako bi se spriječio razvoj sve češćih kroničnih nezaraznih bolesti ili barem smanjilo njihovo napredovanje.
3. Protuupalnu prehranu karakterizira smanjeni unos namirnica koje pojačavaju upalni proces (meso i mesne prerađevine, bilja koja su izvor omega-6 masnih kiselina, konditorski i pekarski proizvodi, gazirana i zaslađena pića, alkohol) te svakodnevni unos namirnica koje smanjuju upalni proces (maslinovo ulje, plava riba i orašasto voće koje je izvor omega-3 masnih kiselina, voće, povrće, gljive, začinsko i aromatično bilje kao izvor fitokemikalija).
4. Upalni indeks prehrane predstavlja adekvatan dijetetički alat za procjenu upalnog potencijala prehrane.
5. Uloga crijevne mikroflore je važna u očuvanju zdravstvene ravnoteže organizma te njezin disbalans može biti ključan za povećanje upalnih odgovora organizma.
6. Mediteranska prehrana i *Okinawa* prehrana predstavljaju optimalan režim protuupalne prehrane.

## **7. LITERATURA**

1. Madrigal C, Soto-Méndez MJ, Hernández-Ruiz Á, Valero T, Lara Villoslada F., Leis R. i sur. Dietary intake, nutritional adequacy, and food sources of protein and relationships with personal and family factors in Spanish children aged one to <10 years: Findings of the EsNuPI Study. *Nutrients*. 2021;13(4):1062.
2. Gustafsson U, Draper A. The social aspects of food and nutrition. *J Hum Nutr Diet*. 2009;22(2):87-88.
3. Meule A. The psychology of food cravings: the role of food deprivation. *Curr Nutr Rep*. 2020;9(3):251-257.
4. Smith R. "Let food be thy medicine...". *BMJ*. 2004;328(7433):0.
5. Chen AMH, Draime JA, Berman S, Gardner J, Krauss Z, Martinez J. Food as medicine? Exploring the impact of providing healthy foods on adherence and clinical and economic outcomes. *Explor Res Clin Soc Pharm*. 2022;5:100129.
6. Billman GE. Homeostasis: The underappreciated and far too often ignored central Organizing principle of physiology. *Front Physiol*. 2020;11:200.
7. Libretti S, Puckett Y. *Physiology, homeostasis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
8. Bo S, Fadda M, Fedele D, Pellegrini M, Ghigo E, Pellegrini N. A critical review on the role of food and nutrition in the energy balance. *Nutrients*. 2020;12(4):1161.
9. Savarino G, Corsello A, Corsello G. Macronutrient balance and micronutrient amounts through growth and development. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):109.
10. National Agricultural Library [Internet]. How many calories are in one gram of fat, carbohydrate, or protein?. [Citirano 15. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://www.nal.usda.gov/legacy/fnic/how-many-calories-are-one-gram-fat-carbohydrate-or-protein>
11. Venn BJ. Macronutrients and human health for the 21st century. *Nutrients*. 2020;12(8):2363.
12. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Total Carbohydrate. [Citirano 15. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/InteractiveNutritionFactsLabel/total-carbohydrate.cfm>
13. Navarro DMDL, Abelilla JJ, Stein HH. Structures and characteristics of carbohydrates in diets fed to pigs: a review. *J Anim Sci Biotechnol*. 2019;10:39.

14. Slavin J, Carlson J. Carbohydrates. *Adv Nutr.* 2014;5(6):760-761.
15. Eggleston G. Positive aspects of cane sugar and sugar cane derived products in food and nutrition. *J Agric Food Chem.* 2018;66(16):4007-4012.
16. Awasthi MK, Tarafdar A, Gaur VK, Amulya K, Narisetty V, Yadav DK i sur. Emerging trends of microbial technology for the production of oligosaccharides from biowaste and their potential application as prebiotic. *Int J Food Microbiol.* 2022;368:109610.
17. Liu FJ, Liu XY, Ma Y, Wang WL, Li JY. Research progress and analysis on mechanism of polysaccharides against type 2 diabetes mellitus. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2021;46(3):552-559.
18. Adeva-Andany MM, González-Lucán M, Donapetry-García C, Fernández-Fernández C, Ameneiros-Rodríguez E. Glycogen metabolism in humans. *BBA Clin.* 2016;5:85-100.
19. Zeeman SC, Kossmann J, Smith AM. Starch: its metabolism, evolution, and biotechnological modification in plants. *Annu Rev Plant Biol.* 2010;61:209-234.
20. Patricia JJ, Dhamoon AS. *Physiology, Digestion.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
21. Dhingra D, Michael M, Rajput H, Patil RT. Dietary fibre in foods: a review. *J Food Sci Technol.* 2012;49(3):255-266.
22. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Protein. [Citirano 16. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/InteractiveNutritionFactsLabel/protein.cfm>
23. Watford M, Wu G. Protein. *Adv Nutr.* 2018;9(5):651-653.
24. Britannica [Internet]. What are the 20 amino acid building blocks of proteins? [Citirano 16. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://www.britannica.com/question/What-are-the-20-amino-acid-building-blocks-of-proteins>
25. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Total fat. [Citirano 17. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/InteractiveNutritionFactsLabel/total-fat.cfm>
26. Ahmed S, Shah P, Ahmed O. *Biochemistry, lipids.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
27. National Research Council (US) Committee on Diet and Health. *Diet and health: implications for reducing chronic disease risk.* Washington (DC): National Academies Press; 1989.



28. Panickar KS, Bhathena SJ. Control of fatty acid intake and the role of essential fatty acids in cognitive function and neurological disorders. In: Montmayeur JP, le Coutre J, eds. *Fat Detection: Taste, Texture, and Post Ingestive Effects*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2010.
29. Kaur N, Chugh V, Gupta AK. Essential fatty acids as functional components of foods - a review. *J Food Sci Technol*. 2014;51(10):2289-2303.
30. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Saturated fat. [Citirano 18. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/InteractiveNutritionFactsLabel/saturated-fat.cfm>
31. Mashek DG, Wu C. MUFAs. *Adv Nutr*. 2015;6(3):276-277.
32. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Trans fat. [Citirano 18. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/InteractiveNutritionFactsLabel/trans-fat.cfm>
33. Popkin BM. Nutrition transition and the global diabetes epidemic. *Curr Diab Rep*. 2015;15(9):64.
34. Biesalski Hans K, Tinz J. Micronutrients in the life cycle: requirements and sufficient supply. *NFS Journal*; 2018.
35. Harvard T.H. Chan School of Public Health [Internet]. Vitamins and minerals [Citirano 18. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/vitamins/>
36. Fall CH, Yajnik CS, Rao S, Davies AA, Brown N, Farrant HJ. Micronutrients and fetal growth. *J Nutr*. 2003;133:174756.
37. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab*. 2007;51(4):301-323.
38. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *J Nutr Health Aging*. 2006;10(5):37785.
39. Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Selected micronutrients and colorectal cancer. a case-control study from the canton of Vaud, Switzerland. *Eur J Cancer*. 2000;36(16):2115-2119.
40. Cardoso BR, Cominetti C, Cozzolino SM. Importance and management of micronutrient deficiencies in patients with Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*. 2013;8:531-542.

41. Polidori MC. Antioxidant micronutrients in the prevention of age-related diseases. *J Postgrad Med.* 2003;49(3):229-235.
42. Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2004;44(4):275-295.
43. Shenkin A. Micronutrients in health and disease. *Postgrad Med J.* 2006;82(971):559-567.
44. Li FJ, Shen L, Ji HF. Dietary intakes of vitamin E, vitamin C, and  $\beta$ -carotene and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2012;31(2):253-258.
45. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(4):762-773.
46. Tako E. Dietary Trace Minerals. *Nutrients.* 2019; 11(11):2823.
47. Lykstad J, Sharma S. Biochemistry, water soluble vitamins. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
48. Fukuwatari T, Sugimoto E, Tsuji T, Hirose J, Fukui T, Shibata K. Urinary excretion of vitamin B12 depends on urine volume in Japanese female university students and elderly. *Nutr Res.* 2009;29(12):839-845.
49. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Thiamin. [Citirano 22. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Thiamin-HealthProfessional/>
50. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Riboflavin. [Citirano 22. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Riboflavin-HealthProfessional/>
51. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Niacin. [Citirano 22. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Niacin-HealthProfessional/>
52. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Pantothenic Acid. [Citirano 22. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/PantothenicAcid-HealthProfessional/>
53. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Vitamin B6. [Citirano 22. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB6-HealthProfessional/>
54. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Biotin. [Citirano 22. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Biotin-HealthProfessional/>

55. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Folate. [Citirano 22. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/>
56. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Vitamin B12. [Citirano 22. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/>
57. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Vitamin C. [Citirano 22. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-HealthProfessional/>
58. Stevens SL. Fat-Soluble Vitamins. *Nurs Clin North Am.* 2021;56(1):33-45.
59. Bikle DD. Vitamin D: production, metabolism and mechanisms of action. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2000.
60. Ellis JL, Karl JP, Oliverio AM, Fu X, Soares JW, Wolfe BE i sur. Dietary vitamin K is remodeled by gut microbiota and influences community composition. *Gut Microbes.* 2021;13(1):1-16.
61. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Vitamin A. [Citirano 24. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional/>
62. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Vitamin D. [Citirano 24. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
63. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Vitamin E. [Citirano 24. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/>
64. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Vitamin K. [Citirano 24. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminK-HealthProfessional/>
65. Nielsen FH. Ultratrace elements in nutrition. *Annu Rev Nutr.* 1984;4:21-41.
66. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Calcium. [Citirano 27. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium-HealthProfessional/>

67. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Phosphorus. [Citirano 27. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Phosphorus-HealthProfessional/>
68. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Magnesium. [Citirano 27. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/>
69. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Potassium. [Citirano 27. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Potassium-HealthProfessional/>
70. Mente A, O'Donnell M, Yusuf S. Sodium intake and health: what should we recommend based on the current evidence?. *Nutrients*. 2021;13(9):3232.
71. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D, Castenmiller J, de Henauw S, Hirsch-Ernst KI i sur. Dietary reference values for chloride. *EFSA J*. 2019;17(9):e05779.
72. Marcus J. Vitamin and Mineral Basics: The ABCs of healthy foods and beverages, including phytonutrients and functional foods: healthy vitamin and mineral choices, roles and applications in nutrition, food science and the culinary arts. U: Marcus J, urednica. *Culinary Nutrition*. London: Academic Press; 2013. str. 279-331.
73. van de Poll MC, Dejong CH, Soeters PB. Adequate range for sulfur-containing amino acids and biomarkers for their excess: lessons from enteral and parenteral nutrition. *J Nutr*. 2006;136(6 Suppl):1694S-1700S.
74. Brosnan JT, Brosnan ME. The sulfur-containing amino acids: an overview. *J Nutr*. 2006;136(6 Suppl):1636S-1640S.
75. Strazzullo P, Leclercq C. Sodium. *Adv Nutr*. 2014;5(2):188-190.
76. Colovic MB, Vasic VM, Djuric DM, Krstic DZ. Sulphur-containing Amino Acids: Protective Role Against Free Radicals and Heavy Metals. *Curr Med Chem*. 2018;25(3):324-335.
77. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Iodine. [Citirano 29. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iodine-HealthProfessional/>
78. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Fluoride. [Citirano 29. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Fluoride-HealthProfessional/>

79. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Copper. [Citirano 29. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Copper-HealthProfessional/>
80. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Zinc. [Citirano 29. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/>
81. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Manganese. [Citirano 29. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Manganese-HealthProfessional/>
82. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Selenium. [Citirano 29. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/>
83. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements [Internet]. Iron. [Citirano 29. lipanj 2022.] Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iron-HealthProfessional/>
84. Opara EC, Rockway SW. Antioxidants and micronutrients. *Dis Mon.* 2006;52(4):151-163.
85. Fraga CG , Croft KD , Kennedy DO , Tomás-Barberán FA . The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food Funct.* 2019;10(2):514-528.
86. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MC, Rahu N. Oxidative stress and inflammation: what polyphenols can do for us?. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:7432797.
87. Pérez-Jiménez J, Neveu V, Vos F, Scalbert A. Identification of the 100 richest dietary sources of polyphenols: an application of the Phenol-Explorer database. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:112-20.
88. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci.* 2008;4(2):89-96.
89. Kim Y, Keogh JB, Clifton PM. Polyphenols and glycemic control. *Nutrients.* 2016;8(1):17.
90. Azzini E, Giacometti J, Russo GL. Antiobesity effects of anthocyanins in preclinical and clinical studies. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:2740364.
91. Xiao JB, Högger P. Dietary polyphenols and type 2 diabetes: current insights and future perspectives. *Curr Med Chem.* 2015;22(1):23-38.
92. Khoo HE, Azlan A, Tang ST, Lim SM. Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food Nutr Res.* 2017;61(1):1361779.

93. Tangney CC, Rasmussen HE. Polyphenols, inflammation, and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2013;15(5):324.
94. Mellor DD, Sathyapalan T, Kilpatrick ES, Beckett S, Atkin SL. High-cocoa polyphenol-rich chocolate improves HDL cholesterol in Type 2 diabetes patients. *Diabet Med.* 2010;27(11):1318-1321.
95. Cheng YC, Sheen JM, Hu WL, Hung YC. Polyphenols and oxidative stress in atherosclerosis-related ischemic heart disease and stroke. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:8526438.
96. Poti F, Santi D, Spaggiari G, Zimetti F, Zanotti I. Polyphenol health effects on cardiovascular and neurodegenerative disorders: a review and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):351.
97. Zern TL, Fernandez ML. Cardioprotective effects of dietary polyphenols. *J Nutr.* 2005;135(10):2291-2294.
98. Greten FR, Grivnenkov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity.* 2019;51(1):27-41.
99. Zhou Y, Zheng J, Li Y, Xu DP, Li S, Chen YM i sur. Natural polyphenols for prevention and treatment of cancer. *Nutrients.* 2016;8(8):515.
100. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Sofi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: a systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(17):3640-3649.
101. Lee HC, Jenner AM, Low CS, Lee YK. Effect of tea phenolics and their aromatic fecal bacterial metabolites on intestinal microbiota. *Res Microbiol.* 2006;157(9):876-884.
102. Laparra JM, Sanz Y. Interactions of gut microbiota with functional food components and nutraceuticals. *Pharmacol Res.* 2010;61(3):219-225.
103. Marín L, Miguélez EM, Villar CJ, Lombó F. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. *Biomed Res Int.* 2015;2015:905215.
104. Dryden GW, Song M, McClain C. Polyphenols and gastrointestinal diseases. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22(2):165-170.
105. Pacheco-Ordaz R, Wall-Medrano A, Goñi MG, Ramos-Clamont-Montfort G, Ayala-Zavala JF, González-Aguilar GA. Effect of phenolic compounds on the growth of selected probiotic and pathogenic bacteria. *Lett Appl Microbiol.* 2018;66(1):25-31.

106. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev.* 2007;65(12 Pt 2):S140-S146.
107. InformedHealth.org [Internet]. The innate and adaptive immune systems. [Citirano 05. srpanj 2022.] Dostupno na: <https://www.informedhealth.org/the-innate-and-adaptive-immune-systems.html>
108. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Osnove imunologije*. 5. izdanje. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2017.
109. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S3-S23.
110. Sansbury BE, Spite M. Resolution of acute inflammation and the role of resolvins in immunity, thrombosis, and vascular biology. *Circ Res.* 2016;119(1):113-130.
111. Larsen GL, Henson PM. Mediators of inflammation. *Annu Rev Immunol.* 1983;1:335-359.
112. Abdulkhaleq LA, Assi MA, Abdullah R, Zamri-Saad M, Taufiq-Yap YH, Hezmee MNM. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Vet World.* 2018;11(5):627-635.
113. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007;45(2):27-37.
114. Jain S, Gautam V, Naseem S. Acute-phase proteins: as diagnostic tool. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011;3(1):118-127.
115. Lotze MT, Thomson AW. *Measuring immunity*. London: Elsevier; 2005. str. 131-140.
116. Alvarez ML, Lorenzetti F. Role of eicosanoids in liver repair, regeneration and cancer. *Biochem Pharmacol.* 2021;192:114732.
117. Juhn SK, Jung MK, Hoffman MD, Drew BR, Preciado DA, Sausen NJ i sur. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of otitis media and sequelae. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2008;1(3):117-138.
118. SinoBiological [Internet]. Proinflammatory cytokines list. [Citirano 22. kolovoz 2022.] Dostupno na: <https://www.sinobiological.com/resource/cytokines/all-proinflammatory-cytokines>
119. SinoBiological [Internet]. Anti-inflammatory cytokines list. [Citirano 22. kolovoz 2022.] Dostupno na: <https://www.sinobiological.com/resource/cytokines/all-anti-inflammatory-cytokines>

120. Puntmann VO. How-to guide on biomarkers: biomarker definitions, validation and applications with examples from cardiovascular disease. *Postgrad Med J*. 2009;85(1008):538-545.
121. Brenner DR, Scherer D, Muir K, Schildkraut J, Boffetta P, Spitz MR i sur. A review of the application of inflammatory biomarkers in epidemiologic cancer research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(9):1729-1751.
122. Menzel A, Samouda H, Dohet F, Loap S, Ellulu MS, Bohn T. Common and novel markers for measuring inflammation and oxidative stress ex vivo in research and clinical practice-which to use regarding disease outcomes?. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(3):414.
123. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M i sur. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
124. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia*. 2010;53(1):10-20.
125. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415-445.
126. enciklopedija.hr [Internet]. Sindrom. [Citirano 25. kolovoz 2022.] Dostupno na: <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=56097>
127. MSD priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Metabolički sindrom [Citirano 25. kolovoz 2022.] Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/poremecaji-prehrane/pretilost-i-metabolicki-sindrom/metabolicki-sindrom>
128. Gupta A, Gupta V. Metabolic syndrome: what are the risks for humans?. *Biosci Trends*. 2010;4(5):204-212.
129. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):1-23.
130. Sherling DH, Perumareddi P, Hennekens CH. Metabolic syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22(4):365-367.
131. Okada F. Inflammation-related carcinogenesis: current findings in epidemiological trends, causes and mechanisms. *Yonago Acta Med*. 2014;57(2):65-72.



132. Agudo A, Cayssials V, Bonet C, Tjønneland A, Overvad K, Boutron-Ruault MC i sur. Inflammatory potential of the diet and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr.* 2018;107(4):607-616.
133. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM i sur. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(10):580-592.
134. Aringer M. Inflammatory markers in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2020;110:102374.
135. Barone MV, Auricchio R, Nanayakkara M, Greco L, Troncone R, Auricchio S. Pivotal role of inflammation in celiac disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7177.
136. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren syndrome. *CMAJ.* 2014;186(15):E579-E586.
137. Farhangi MA, Najafi M. Dietary inflammatory index: a potent association with cardiovascular risk factors among patients candidate for coronary artery bypass grafting (CABG) surgery. *Nutr J.* 2018;17(1):20.
138. Vahid F, Shivappa N, Faghfoori Z, Khodabakhshi A, Zayeri F, Hebert JR i sur. Validation of a Dietary Inflammatory Index (DII) and Association with risk of gastric cancer: a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(6):1471-1477.
139. Yan LJ, Zhang FR, Ma CS, Zheng Y. Higher dietary inflammatory index is associated with increased all-cause mortality in adults with chronic kidney disease. *Front Nutr.* 2022;9:883838.
140. Shivappa N, Godos J, Hébert JR, Wirth MD, Piuri G, Speciani AF i sur. Dietary Inflammatory Index and cardiovascular risk and mortality-a meta-analysis. *Nutrients.* 2018;10(2):200.
141. King DE, Xiang J. The Dietary Inflammatory Index is associated with diabetes severity. *J Am Board Fam Med.* 2019;32(6):801-806.
142. Gholamalizadeh M, Ahmadzadeh M, BourBour F, Vahid F, Ajami M, Majidi N i sur. Associations between the dietary inflammatory index with obesity and body fat in male adolescents. *BMC Endocr Disord* 22, 115 (2022).

143. Tavakoli A, Mirzababaei A, Moosavi H, Mehranfar S, Keshavarz SA, Mirzaei K. Dietary inflammatory index (DII) may be associated with hypertriglyceridemia waist circumference phenotype in overweight and obese Iranian women: a cross sectional study. *BMC Res Notes*. 2021;14(1):312.
144. Jiang Y, Pan Y, Rhea PR, Tan L, Gagea M, Cohen L i sur. A sucrose-enriched diet promotes tumorigenesis in mammary gland in part through the 12-lipoxygenase pathway. *Cancer Res*. 2016;76(1):24-29.
145. Ma T, Liaset B, Hao Q, Petersen RK, Fjære E, Ngo HT i sur. Sucrose counteracts the anti-inflammatory effect of fish oil in adipose tissue and increases obesity development in mice. *PLoS One*. 2011;6(6):e21647.
146. Bruun JM, Maersk M, Belza A, Astrup A, Richelsen B. Consumption of sucrose-sweetened soft drinks increases plasma levels of uric acid in overweight and obese subjects: a 6-month randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(8):949-953.
147. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Lucan SC. Added fructose: a principal driver of type 2 diabetes mellitus and its consequences. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(3):372-381.
148. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sabuncu T, Sentürk H. Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(8):1166-1172.
149. Charrez B, Qiao L, Hebbard L. The role of fructose in metabolism and cancer. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015;22(2):79-89.
150. Iwata NG, Pham M, Rizzo NO, Cheng AM, Maloney E, Kim F. Trans fatty acids induce vascular inflammation and reduce vascular nitric oxide production in endothelial cells. *PLoS One*. 2011;6(12):e29600.
151. Bendsen NT, Stender S, Szecsi PB, Pedersen SB, Basu S, Hellgren LI i sur. Effect of industrially produced trans fat on markers of systemic inflammation: evidence from a randomized trial in women. *J Lipid Res*. 2011;52(10):1821-1828.
152. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ i sur. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr*. 2005;135(3):562-566.
153. Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, Rifai N, Joshipura K, Willett WC i sur. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(4):606-612.

154. Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, Ross RP, Stanton C. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Metab.* 2012;2012:539426.
155. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother.* 2002;56(8):365-379.
156. Yang LG, Song ZX, Yin H, Wang YY, Shu GF, Lu HX i sur. Low n-6/n-3 PUFA ratio improves lipid metabolism, inflammation, oxidative stress and endothelial function in rats using plant oils as n-3 fatty acid source. *Lipids.* 2016;51(1):49-59.
157. Johnson GH, Fritsche K. Effect of dietary linoleic acid on markers of inflammation in healthy persons: a systematic review of randomized controlled trials. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(7):1029-1041.e10415.
158. Su H, Liu R, Chang M, Huang J, Wang X. Dietary linoleic acid intake and blood inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* 2017;8(9):3091-3103.
159. Ludwig DS, Hu FB, Tappy L, Brand-Miller J. Dietary carbohydrates: role of quality and quantity in chronic disease. *BMJ.* 2018;361:k2340.
160. López-Alarcón M, Perichart-Perera O, Flores-Huerta S, Inda-Icaza P, Rodríguez-Cruz M, Armenta-Álvarez A i sur. Excessive refined carbohydrates and scarce micronutrients intakes increase inflammatory mediators and insulin resistance in prepubertal and pubertal obese children independently of obesity. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:849031.
161. Buyken AE, Flood V, Empson M, Rochtchina E, Barclay AW, Brand-Miller J i sur. Carbohydrate nutrition and inflammatory disease mortality in older adults. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(3):634-643.
162. Dickinson S, Hancock DP, Petocz P, Ceriello A, Brand-Miller J. High-glycemic index carbohydrate increases nuclear factor-kappaB activation in mononuclear cells of young, lean healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(5):1188-1193.
163. Spreadbury I. Comparison with ancestral diets suggests dense acellular carbohydrates promote an inflammatory microbiota, and may be the primary dietary cause of leptin resistance and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2012;5:175-189.
164. Dixon LJ, Kabi A, Nickerson KP, McDonald C. Combinatorial effects of diet and genetics on inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(4):912-922.

165. Oliveira A, Rodríguez-Artalejo F, Lopes C. Alcohol intake and systemic markers of inflammation - shape of the association according to sex and body mass index. *Alcohol Alcohol*. 2010;45(2):119-125.
166. Mahli A, Hellerbrand C. Alcohol and obesity: a dangerous association for fatty liver disease. *Dig Dis*. 2016;34 Suppl 1:32-39.
167. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Dietary guidelines for alcohol [Citirano 18. rujana 2022.] Dostupno na: <https://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets/moderate-drinking.htm>
168. Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2010;121(21):2271-2283.
169. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Processed meat consumption, dietary nitrosamines and stomach cancer risk in a cohort of Swedish women. *Int J Cancer*. 2006;119(4):915-919.
170. Özbay S, Şireli UT. Volatile N-nitrosamines in processed meat products and salami from Turkey. *Food Addit Contam Part B Surveill*. 2021;14(2):110-114.
171. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R i sur. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(6):911-16.e12.
172. Hammerling U, Bergman Laurila J, Grafström R, Ilbäck NG. Consumption of red/processed meat and colorectal carcinoma: possible mechanisms underlying the significant association. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56(4):614-634.
173. Sampaio GR, Guizzellini GM, da Silva SA, de Almeida AP, Pinaffi-Langley ACC, Rogero MM i sur. Polycyclic aromatic hydrocarbons in foods: biological effects, legislation, occurrence, analytical methods, and strategies to reduce their formation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):6010.
174. Lee JG, Kim SY, Moon JS, Kim SH, Kang DH, Yoon HJ. Effects of grilling procedures on levels of polycyclic aromatic hydrocarbons in grilled meats. *Food Chem*. 2016;199:632-638.
175. Joseph SV, Edirisinghe I, Burton-Freeman BM. Berries: anti-inflammatory effects in humans. *J Agric Food Chem*. 2014;62(18):3886-3903.
176. Skrovankova S, Sumczynski D, Mlcek J, Jurikova T, Sochor J. Bioactive compounds and antioxidant activity in different types of berries. *Int J Mol Sci*. 2015;16(10):24673-24706.

177. Wood E , Hein S , Heiss C , Williams C , Rodriguez-Mateos A . Blueberries and cardiovascular disease prevention. *Food Funct.* 2019;10(12):7621-7633.
178. Forbes-Hernandez TY, Gasparrini M, Afrin S, Bompadre S, Mezzetti B, Quiles JL i sur. The healthy effects of strawberry polyphenols: which strategy behind antioxidant capacity?. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56 Suppl 1:S46-S59.
179. McAnulty LS, Collier SR, Landram MJ, Whittaker DS, Isaacs SE, Klemka JM i sur. Six weeks daily ingestion of whole blueberry powder increases natural killer cell counts and reduces arterial stiffness in sedentary males and females. *Nutr Res.* 2014;34(7):577-584.
180. National Agricultural Library [Internet]. Fish, salmon, Atlantic, farmed, cooked, dry heat. [Citirano 2. listopad 2022.] Dostupno na: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/175168/nutrients>
181. National Agricultural Library [Internet]. Fish oil, cod liver. [Citirano 2. listopad 2022.] Dostupno na: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/173577/nutrients>
182. National Agricultural Library [Internet]. Fish, mackerel, salted. [Citirano 2. listopad 2022.] Dostupno na: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/168149/nutrients>
183. National Agricultural Library [Internet]. Fish, sardine, Atlantic, canned in oil, drained solids with bone. [Citirano 2. listopad 2022.] Dostupno na: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/175139/nutrients>
184. National Agricultural Library [Internet]. Fish, anchovy, european, canned in oil, drained solids. [Citirano 2. listopad 2022.] Dostupno na: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/174183/nutrients>
185. National Agricultural Library [Internet]. Fish, herring, Atlantic, kippered. [Citirano 2. listopad 2022.] Dostupno na: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/173668/nutrients>
186. Costabile G, Della Pepa G, Vetrani C, Vitaglione P, Griffo E, Giacco R i sur. An oily fish diet improves subclinical inflammation in people at high cardiovascular risk: A randomized controlled study. *Molecules.* 2021;26(11):3369.
187. Ghasemi Fard S, Wang F, Sinclair AJ, Elliott G, Turchini GM. How does high DHA fish oil affect health? A systematic review of evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(11):1684-1727.

188. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ i sur. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3(3):CD003177.
189. Yang J, Wang HP, Zhou L, Xu CF. Effect of dietary fiber on constipation: a meta analysis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(48):7378-7383.
190. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes.* 2017;8(2):172-184.
191. Andoh A, Bamba T, Sasaki M. Physiological and anti-inflammatory roles of dietary fiber and butyrate in intestinal functions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999;23(5 Suppl):S70-S73.
192. Matt SM, Allen JM, Lawson MA, Mailing LJ, Woods JA, Johnson RW. Butyrate and dietary soluble fiber improve neuroinflammation associated with aging in mice. *Front Immunol.* 2018;9:1832.
193. Ricker MA, Haas WC. Anti-inflammatory diet in clinical practice: a review. *Nutr Clin Pract.* 2017;32(3):318-325.
194. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: a review of its effects on human health. *Foods.* 2017;6(10):92.
195. Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Majeed M, Sahebkar A. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled trial and an updated meta-analysis.
196. Mashhadi NS, Ghiasvand R, Askari G, Hariri M, Darvishi L, Mofid MR. Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of ginger in health and physical activity: review of current evidence. *Int J Prev Med.* 2013;4(Suppl 1):S36-S42.
197. Cordova AC, Sumpio BE. Polyphenols are medicine: Is it time to prescribe red wine for our patients?. *Int J Angiol.* 2009;18(3):111-117.
198. Carpi S, Scoditti E, Massaro M, Polini B, Manera C, Digiacomio M i sur. The extra-virgin olive oil polyphenols oleocanthal and oleacein counteract inflammation-related gene and miRNA expression in adipocytes by attenuating NF- $\kappa$ B activation. *Nutrients.* 2019;11(12):2855.
199. Perdomo L, Beneit N, Otero YF, Escribano Ó, Díaz-Castroverde S, Gómez-Hernández A i sur. Protective role of oleic acid against cardiovascular insulin resistance and in the early and late cellular atherosclerotic process. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:75.

200. Markellos C, Ourailidou ME, Gavriatopoulou M, Halvatsiotis P, Sergentanis TN, Psaltopoulou T. Olive oil intake and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(1):e0261649.
201. Casas R, Sacanella E, Urpí-Sardà M, Chiva-Blanch G, Ros E, Martínez-González MA i sur. The effects of the Mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. A randomized trial. *PLoS One*. 2014;9(6):e100084.
202. Parkinson L, Keast R. Oleocanthal, a phenolic derived from virgin olive oil: a review of the beneficial effects on inflammatory disease. *Int J Mol Sci*. 2014;15(7):12323-12334.
203. Muszyńska B, Grzywacz-Kisielewska A, Kała K, Gdula-Argasińska J. Anti-inflammatory properties of edible mushrooms: A review. *Food Chem*. 2018;243:373-381.
204. Elsayed EA, El Enshasy H, Wadaan MA, Aziz R. Mushrooms: a potential natural source of anti-inflammatory compounds for medical applications. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:805841.
205. Gunawardena D, Bennett L, Shanmugam K, King K, Williams R, Zabarar D i sur. Anti-inflammatory effects of five commercially available mushroom species determined in lipopolysaccharide and interferon- $\gamma$  activated murine macrophages. *Food Chem*. 2014;148:92-96.
206. Molina N, Bolin AP, Otton R. Green tea polyphenols change the profile of inflammatory cytokine release from lymphocytes of obese and lean rats and protect against oxidative damage. *Int Immunopharmacol*. 2015;28(2):985-996.
207. Filippini T, Malavolti M, Borrelli F, Izzo AA, Fairweather-Tait SJ, Horneber M i sur. Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):CD005004. Published 2020 Mar 2.
208. Pervin M, Unno K, Ohishi T, Tanabe H, Miyoshi N, Nakamura Y. Beneficial effects of green tea catechins on neurodegenerative diseases. *Molecules*. 2018;23(6):1297. Published 2018 May 29.
209. Kochman J, Jakubczyk K, Antoniewicz J, Mruk H, Janda K. Health benefits and chemical composition of matcha green tea: a review. *Molecules*. 2020;26(1):85. Published 2020 Dec 27.

210. Selmi C, Cocchi CA, Lanfredini M, Keen CL, Gershwin ME. Chocolate at heart: the anti-inflammatory impact of cocoa flavanols. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52(11):1340-1348.
211. Gröne M, Sansone R, Höffken P, Horn P, Rodriguez-Mateos A, Schroeter H i sur. Cocoa flavanols improve endothelial functional integrity in healthy young and elderly subjects. *J Agric Food Chem*. 2020;68(7):1871-1876. doi:10.1021/acs.jafc.9b02251
212. U.S. Department of Veteran Affairs [Internet]. The Anti-inflammatory diet (AID): a clinician's guide. [Citirano 4. listopad 2022.] Dostupno na: <https://www.va.gov/WHOLEHEALTHLIBRARY/docs/Clinician-Guide-Nutrition-Anti-Inflammatory-Diet.pdf>
213. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Advice about Eating Fish. [Citirano 4. listopad 2022.] Dostupno na: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/InteractiveNutritionFactsLabel/total-carbohydrate.cfm>
214. Storelli MM, Barone G, Piscitelli G, Marcotrigiano GO. Mercury in fish: concentration vs. fish size and estimates of mercury intake. *Food Addit Contam*. 2007;24(12):1353-1357.
215. Willcox DC, Willcox BJ, Todoriki H, Suzuki M. The Okinawan diet: health implications of a low-calorie, nutrient-dense, antioxidant-rich dietary pattern low in glycemc load. *J Am Coll Nutr*. 2009;28 Suppl:500S-516S.
216. Willcox DC, Scapagnini G, Willcox BJ. Healthy aging diets other than the Mediterranean: a focus on the Okinawan diet. *Mech Ageing Dev*. 2014;136-137:148-162.
217. Sho H. History and characteristics of Okinawan longevity food. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2001;10(2):159-164.
218. Schwingshackl L, Morze J, Hoffmann G. Mediterranean diet and health status: Active ingredients and pharmacological mechanisms. *Br J Pharmacol*. 2020;177(6):1241-1257.
219. Urquiaga I, Echeverría G, Dussallant C, Rigotti. Origin, components and mechanisms of action of the Mediterranean diet. *Rev Med Chil*. 2017;145(1):85-95.
220. Seven Countries Study [Internet]. Countries and cohorts [Citirano 5. listopad 2022.] Dostupno na: <https://www.sevencountriesstudy.com/about-the-study/countries/>
221. UNESCO Intangible cultural heritage [Internet]. Mediterranean diet [Citirano 5. listopad 2022.] Dostupno na: <https://ich.unesco.org/en/RL/mediterranean-diet-00884>



222. Sotos-Prieto M, Del Rio D, Drescher G, Estruch R, Hanson C, Harlan T i sur. Mediterranean diet - promotion and dissemination of healthy eating: proceedings of an exploratory seminar at the Radcliffe institute for advanced study. *Int J Food Sci Nutr.* 2022;73(2):158-171.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Pregledom dostupne znanstvene literature prikazati utjecaj hrane i komponenti hrane na razvoj upalnih procesa u ljudskom organizmu te pronaći smjernice za pravilno provođenje protuupalne prehrane.

**Materijali i metode:** Pregled literature temeljio se na pretrazi znanstvenih radova koji su istraživali učinak određenih tvari i namirnica na biomarkere upale. Pretražena je baza MEDLINE (PubMed) koristeći izraze *inflammation*, *diet*, *inflammatory markers*, *anti-inflammatory diet*, *dietary inflammation index*. Prilikom pretraživanja literature nije se koristio niti jedan od mogućih isključnih kriterija. Prema tome, u istraživanje su uključeni svi radovi neovisno o godini objave i ustroju istraživanja.

**Rezultati:** Namirnice koje pojačavaju upalni proces su meso i mesne preradevine, biljni izvori omega-6 masnih kiselina, konditorski i pekarski proizvodi, neumjerene količine alkohola te gazirana i zaslađena pića. Namirnice koje smanjuju upalni proces su maslinovo ulje, plava riba i orašasto voće bogato omega-3 masnim kiselinama, voće, povrće, gljive te začinsko i aromatično bilje kao izvor fitokemikalija.

**Zaključci:** Protuupalna prehrana povezana je sa smanjenjem biomarkera upale, smanjenim rizikom za razvoj nezaraznih kroničnih bolesti te je povezana s duljim životnim vijekom. Način konzumacije hrane važan je dio u provođenju protuupalne prehrane, a optimalne režime protuupalne prehrane predstavljaju Mediteranska i Okinawa prehrana. Uz redovitu fizičku aktivnost te smanjenu konzumaciju alkohola i prestanak pušenja, provođenje protuupalne prehrane može spriječiti razvoj niza bolesti koje u podlozi imaju upalni proces.

## **9. SUMMARY**

**Objective:** Using the available scientific literature, demonstrate the effects of foods and food components on the development of inflammatory processes in the human body and find the guidelines for the proper implementation of an anti-inflammatory diet.

**Materials and methods:** The literature search was based on a search for scientific papers investigating the effect of specific substances and food components on inflammatory biomarkers. The MEDLINE database (PubMed) was searched using the terms “inflammation”, “diet”, “inflammatory markers”, “anti-inflammatory diet”, “dietary inflammatory index”. None of the possible exclusion criteria were used in the literature search, so all papers were included in the study, regardless of the year of publication or the structure of the study.

**Results:** Foods that increase the inflammatory process include meat and meat products, plant sources of omega-6 fatty acids, sweets and bakery products, excessive alcohol consumption, and carbonated and sweetened beverages. Foods that reduce the inflammatory process include olive oil, fatty fish and nuts rich in omega-3 fatty acids, fruits, vegetables, mushrooms, and herbs and aromatic herbs as a source of phytochemicals.

**Conclusions:** An anti-inflammatory diet is associated with a reduction in inflammatory biomarkers, a lower risk of developing non-communicable chronic diseases, and a longer life expectancy. How foods are consumed is an important component of implementing an anti-inflammatory diet, and the optimal anti-inflammatory diet is represented by the Mediterranean and Okinawan diets. Together with regular physical activity and the reduction of alcohol consumption and smoking, an anti-inflammatory diet can prevent the development of various diseases.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODACI**

- Ime i prezime: Marin Mustapić
- Datum rođenja: 15. srpanj 1998.
- Mjesto rođenja: Split, Hrvatska
- Adresa stanovanja: Vinodolska 5
- Državljanstvo: hrvatsko
- E-mail: mmustapicst@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

- 2017. – 2022. Medicinski i Kemijsko-tehnološki fakultet Split
- 2013. – 2017. Prirodoslovno matematička gimnazija Split
- 2005. – 2013. Osnovna škola Visoka, Split

## **RADNO ISKUSTVO**

- veljača, 2022. – kolovoz 2022. – Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije, jedinica Marjan

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

- Rad na računalu: MS Office, Eskulap 2000
- Strani jezik: engleski
- Vozačka dozvola: B kategorija